

ARCHIVES
D'ANATOMIE MICROSCOPIQUE
ET DE
MORPHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

EXTRAIT

MALFORMATIONS GÉNITALES INDUITES
CHEZ LA SOURIS ADULTE
PAR UNE ACTION ŒSTROGÈNE PRÉNATALE

II. — LA FEMELLE

Par CLAUDE JEAN

*(Laboratoire de Physiologie animale de la Faculté des Sciences
[Directeur : P^r PAUL DELOST], Clermont-Ferrand.)*

Tome 57 — N° 3 — 1968

MASSON & C^{ie}, ÉDITEURS
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546606_0018

ARCHIVES D'ANATOMIE MICROSCOPIQUE ET DE MORPHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

TOME 57

N° 3

1968

MALFORMATIONS GÉNITALES INDUITES CHEZ LA SOURIS ADULTE PAR UNE ACTION ŒSTROGÈNE PRÉNATALE

II. — LA FEMELLE

Par CLAUDE JEAN

(Laboratoire de Physiologie animale de la Faculté des Sciences
[Directeur : P^r PAUL DELOST], Clermont-Ferrand.)

I. — INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Ce sont les travaux de COURRIER (1924 et 1930) sur le cobaye et de COURRIER et GROS (1932) sur la chatte qui ont montré, pour la première fois, l'action de la folliculine sur le tractus génital des embryons femelles. Ces observations préliminaires furent confirmées et approfondies par GREENE, BURRILL et IVY (1939 et 1940) chez le rat et par RAYNAUD (1939, 1941 et 1942 *b*) chez la souris. Les œstrogènes, injectés à la mère gravide, provoquent certaines modifications de la morphogenèse sexuelle embryonnaire des fœtus femelles. La capsule mésenchymateuse, qui entoure normalement l'ovaire, est absente (rat, souris); les ovogonies subissent un développement prématuré, les tubules du rete sont hypertrophiés et il se forme des cordons épithélioïdes dans la médullaire (souris). Ces auteurs

rapportent également certains effets « paradoxaux » des œstrogènes, caractérisés par la persistance de structures typiquement mâles, canaux de Wolff et glandes annexes (vésicules séminales, prostates), et par l'inhibition plus ou moins complète du cloisonnement du sinus uro-génital. Les effets paradoxaux des œstrogènes pourraient relever d'une action androgénique, car ils sont comparables à ceux obtenus par injection d'androgènes. L'hypertrophie des canaux de Müller, la prolifération et la métaplasie des cellules du sinus uro-génital rapportées chez le rat et la souris ont été retrouvées chez l'opossum par MOORE (1939) et BURNS (1939).

Les fœtus femelles, issus de mères traitées par les œstrogènes, sont caractérisés par l'hypertrophie des canaux de

Müller, l'inhibition du cloisonnement du sinus uro-génital et la persistance d'ébauches hétérologues. Le devenir de ces malformations chez les individus adultes a été envisagé par GREENE, BURRILL et IVY (1940); ces auteurs signalent une atrophie de l'ovaire, une inhibition des circonvolutions de l'oviducte et la formation d'un orifice uro-génital; ils ne retrouvent pas de dérivés mâles et, en raison de la mortalité fœtale importante, leur étude n'a pas été systé-

matique. Nos expériences, portant sur environ 200 femelles adultes, nous ont permis de mettre en évidence, à côté d'altérations morphologiques et structurales du tractus génital femelle, la persistance d'ébauches hétérologues et un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. Ces recherches ont fait l'objet de publications préliminaires (JEAN, 1966 et 1967; JEAN et DELOST, 1964, 1965 et 1966).

II. — MATÉRIEL ET TECHNIQUES

Les techniques générales (conditions d'élevage, fécondations, injections hormonales, prélèvement des fœtus, sacrifice et techniques histologiques) ont été décrites dans la première partie de ce travail (JEAN, 1968). Nous précisons les techniques particulières rela-

tives à chaque type d'expériences. Rappelons que tous les animaux étudiés sont issus de mères ayant reçu une injection unique de dipropionate d'œstradiol au 14^e jour de la gestation et qu'ils ont été élevés par des mères de remplacement après la naissance.

III. — LE TRACTUS GÉNITAL A LA PUBERTÉ

1° TECHNIQUES

Des souris Swiss reçoivent au 14^e jour de la gestation une injection unique de dipropionate d'œstradiol de 100, 200, 500, 1 000 ou 5 000 µg. 77 descendants femelles sont sacrifiés à 35 jours : 18 témoins; 12 à 100 µg; 16 à 200 µg; 11 à 500 µg; 10 à 1 000 µg et 10 à 5 000 µg. Diverses mensurations sont effectuées : pour l'ovaire, la longueur des deux axes; pour la corne utérine, la longueur, le diamètre total, l'épaisseur du myomètre et de l'endomètre et le diamètre de la lumière; pour l'utérus, la longueur et le diamètre moyen, et pour le vagin, la longueur.

2° ÉTUDE ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE

Ces individus présentent des anomalies sexuelles caractérisées par l'inhibi-

tion du développement de l'appareil génital, des malformations des structures femelles et la persistance de structures génitales mâles.

A. INHIBITION DU DÉVELOPPEMENT DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE (tableau I).

Cornes utérines. La longueur moyenne des cornes utérines est réduite de 11 à 27 %, de façon significative par rapport aux témoins, quelle que soit la dose injectée. Cette inhibition touche également le diamètre des cornes utérines et ses principaux constituants. Il existe cependant des différences en fonction de la dose : entre 100 et 1 000 µg, l'inhibition

TABLEAU I. — MESURES EN μ SAUF POUR LA LONGUEUR DE LA CORNE UTÉRINE (EN MM), DES DIFFÉRENTES PARTIES DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE DES SOURIS FEMELLES ÂGÉES DE 35 JOURS, ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR L'GESTRADIOL. DIFFÉRENCES EN % ET PROBABILITÉS PAR RAPPORT AUX TÉMOINS DE MÊME ÂGE.

Doses d'œstradiol (μ g)	Témoins	Corne utérine.					Utérus.		Vagin.
		100	200	500	1 000	5 000			
Longueur.	18 $\pm$ 0,8	15 $\pm$ 0,8 —16,6 % 0,05 < p < 0,1	13 $\pm$ 1,1 —27,7 % p < 0,001	16 $\pm$ 0,6 —11,1 % 0,05 < p < 0,1	13 $\pm$ 0,4 —27,7 % p < 0,001	13 $\pm$ 0,8 —27,7 % p < 0,001			
Diamètre total.	1 194 $\pm$ 49	643 $\pm$ 35 —46,1 % p < 0,001	733 $\pm$ 68 —38,6 % p < 0,001	733 $\pm$ 43 —38,6 % p < 0,001	584 $\pm$ 26 —51 % p < 0,001	1 231 $\pm$ 45 +3 % 0,5 < p < 0,6			
Épaisseur de l'endomètre.	191 $\pm$ 20	176 $\pm$ 14 —7,8 % 0,4 < p < 0,5	144 $\pm$ 11 —24,6 % 0,2 < p < 0,3	142 $\pm$ 11 —25,6 % 0,02 < p < 0,05	116 $\pm$ 4 —39,2 % p < 0,001	250 $\pm$ 27 +30,8 % 0,1 < p < 0,2			
Épaisseur du myomètre.	163 $\pm$ 8	95 $\pm$ 6 —41,7 % p < 0,001	104 $\pm$ 5 —36,1 % p < 0,001	127 $\pm$ 9 —22 % 0,001 < p < 0,01	118 $\pm$ 5 —27,6 % p < 0,001	275 $\pm$ 9 +68,7 % p < 0,001			
Diamètre de la lumière.	533 $\pm$ 59	118 $\pm$ 9 —77,8 % p < 0,001	250 $\pm$ 55 —53 % 0,001 < p < 0,01	204 $\pm$ 20 —61,7 % p < 0,001	149 $\pm$ 13 —72 % p < 0,001	250 $\pm$ 28 —53 % p < 0,001			
Longueur.	2 415 $\pm$ 278	778 $\pm$ 76 —67,7 % p < 0,001	624 $\pm$ 83 —74,1 % p < 0,001	657 $\pm$ 52 —72,7 % p < 0,001	1 258 $\pm$ 220 —47,9 % 0,001 < p < 0,01	2 495 $\pm$ 354 +3,3 % 0,8 < p < 0,9			
Diamètre.	1 666 $\pm$ 112	1 024 $\pm$ 98 —38,5 % p < 0,001	1 278 $\pm$ 92 —22,6 % 0,01 < p < 0,02	1 137 $\pm$ 103 —31,7 % 0,001 < p < 0,01	1 291 $\pm$ 94 —22,5 % 0,01 < p < 0,02	1 561 $\pm$ 107 —6,3 % 0,5 < p < 0,6			
Longueur.	5 701 $\pm$ 382	5 024 $\pm$ 518 —11,8 % 0,2 < p < 0,3	5 490 $\pm$ 563 —3,7 % 0,7 < p < 0,8	4 422 $\pm$ 331 —22,4 % 0,01 < p < 0,02	4 220 $\pm$ 354 —25,9 % 0,001 < p < 0,01	5 781 $\pm$ 265 +1,4 % 0,8 < p < 0,9			

est très forte (—38 à —51 %) et porte sur toutes les parties de la corne utérine. Le myomètre, l'endomètre et le diamètre de la lumière sont réduits de façon significative dans la plupart des cas. Il faut remarquer que cette réduction des constituants des cornes utérines apparaît avec de faibles doses d'œstradiol, comme 100 µg, et qu'elle ne semble pas s'accroître avec la quantité d'hormone injectée. La structure histologique des cornes utérines est profondément modifiée par rapport aux témoins du même âge : la muqueuse est peu épaisse et ne décrit aucun repli ; le chorion ne contient que de rares glandes utérines ; toutefois, l'épithélium paraît sensiblement normal. Dans l'ensemble, la corne utérine présente chez ces individus un aspect non fonctionnel (Planche 1).

Avec la dose de 5 000 µg, la structure des cornes utérines est très différente ; en effet, bien que le diamètre total soit égal ou légèrement supérieur à celui des témoins, on constate certains remaniements morphologiques : la réduction de la lumière (—53 %) va de pair avec une hypertrophie très nette du myomètre

(+68 %) et du chorion (+30 %) ; comme dans le cas des doses plus faibles, la muqueuse est très peu développée et dépourvue de villosités, les glandes utérines sont rares et de petite taille (Planche 1, fig. 3).

Utérus. Le développement de l'utérus est fortement inhibé pour les doses comprises entre 100 et 1 000 µg ; la longueur est réduite de 48 à 74 % et le diamètre de 22 à 38 %, les différences étant toujours significatives. Avec 5 000 µg, les dimensions de l'utérus sont absolument identiques à celles des témoins.

Vagin. L'inhibition dont il peut être le siège est beaucoup moins importante que pour la corne utérine ou l'utérus ; elle est seulement sensible pour les doses de 500 µg et 1 000 µg (—22 et —25 %). Avec la dose de 5 000 µg, le vagin a exactement les mêmes dimensions que chez les témoins.

La structure histologique est identique chez les témoins et les traités. L'épithélium vaginal est, comme dans l'utérus, malpighien, très épais, avec une couche superficielle qui subit les modifications cycliques.

PLANCHE 1

Inhibition du développement post-natal et modifications structurales des cornes utérines chez des femelles âgées de 35 jours (2, 3) et de 80 jours (4, 5, 6), issues de mères traitées par 100 µg d'œstradiol (2) et par 5 000 µg d'œstradiol (3, 4, 5, 6).

1, 2, 3. Femelles âgées de 35 jours.

1. Témoin (× 50).

2. Atrophie de la corne utérine (× 50).

3. Atrophie de l'épithélium ; hypertrophie du chorion et du myomètre (× 50).

4, 5, 6. Femelles âgées de 80 jours.

4. Atrophie de l'endomètre ; hypertrophie du myomètre (× 50).

5. Atrophie de l'endomètre avec métaplasie de l'épithélium ; hypertrophie du myomètre (× 50).

6. La même à un plus fort grossissement (× 125) pour montrer la métaplasie de l'épithélium de la corne utérine.

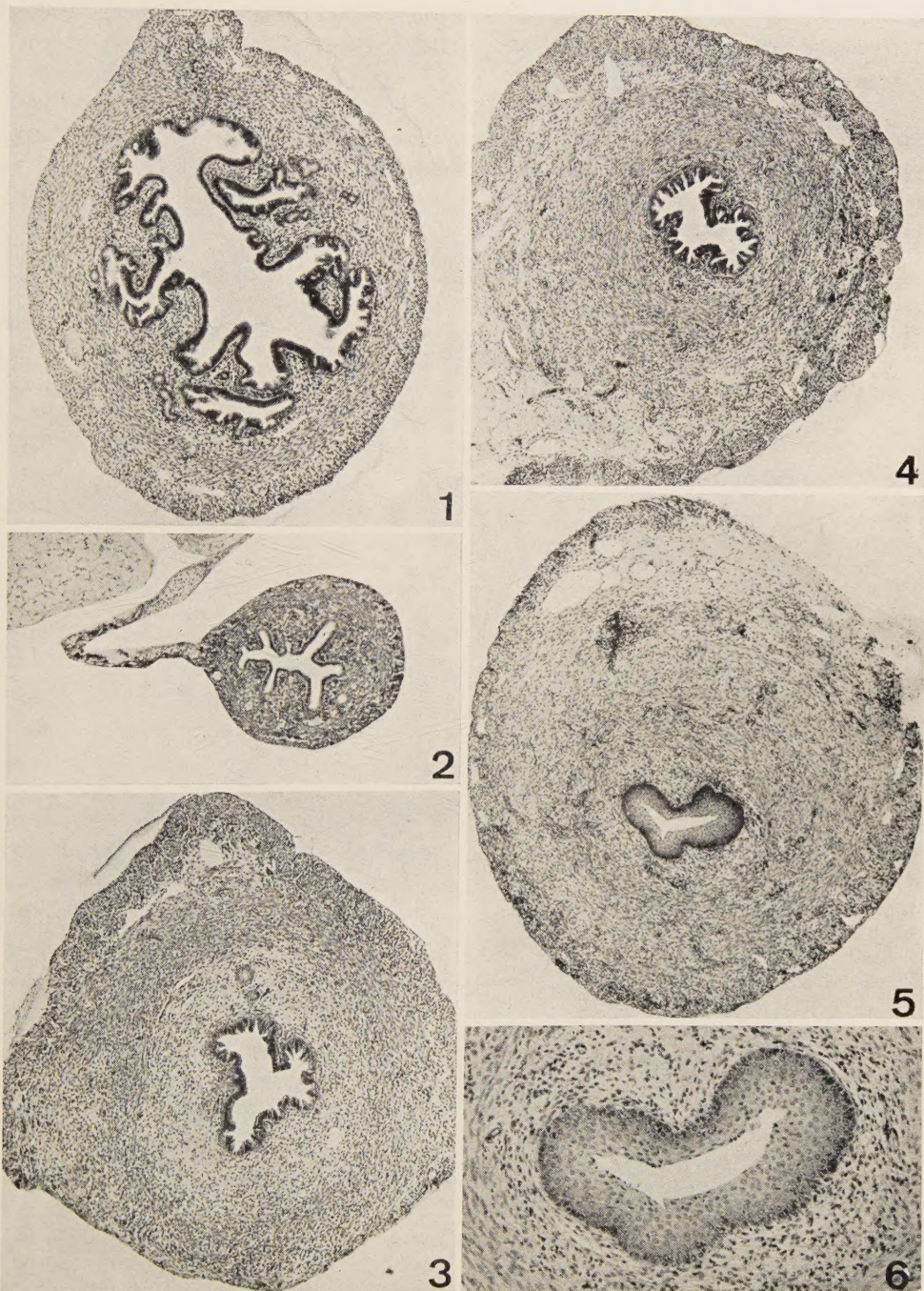


PLANCHE 1.

B. MALFORMATIONS
DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE
(Planches 2 et 3).

Les différentes structures génitales femelles peuvent être le siège de nombreuses anomalies (Tableau II).

1963). Chez plusieurs femelles traitées, il n'y a pas d'orifice vaginal externe à 35 jours; l'extrémité caudale du vagin est encore constituée d'un cordon cellulaire plein. Cette anomalie n'a été observée qu'avec les doses de 200 µg et 500 µg; elle intéresse 12 à 18 % des individus (Planche 2, fig. 1).

TABLEAU II. — FRÉQUENCE EXPRIMÉE EN %
DES MALFORMATIONS DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE DES SOURIS FEMELLES ÂGÉES DE 35 JOURS,
ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR L'ŒSTRADIOL

Doses d'œstradiol (µg)	Témoins	100	200	500	1 000	5 000
Nombre d'animaux	18	12	16	11	10	10
Retard d'ouverture de l'orifice vaginal	0	0	12,5	18	0	0
Vagin bifide	0	17,5	12,5	9	33	0
Fistule uréthro-vaginale	0	0	25	9	33	80
Malformations des organes génitaux externes	3	10,6	35	36,3	20	80

a) *Retard d'ouverture de l'orifice vaginal*. On sait que chez la souris normale, le vagin commence à s'ouvrir à l'extérieur vers le 19^e jour (JUILLARD et DELOST,

b) *Vagin bifide*. Dans sa région moyenne et caudale, sur une hauteur variable qui peut atteindre 3 000 µ, le vagin se présente parfois sous la forme

PLANCHE 2

Malformations du tractus génital femelle chez des femelles âgées de 35 jours (1, 2) et de 80 jours (3, 4), issues de mères traitées par 200 µg d'œstradiol (1), par 1 000 µg d'œstradiol (2) et par 5 000 µg d'œstradiol (3, 4).

1. Non-ouverture de l'orifice vaginal : l'extrémité caudale du vagin est formée d'un cordon cellulaire plein (× 50).

2. Vagin bifide (× 50).

3. Absence de corps utérin : les deux cornes utérines ne fusionnent pas sur toute leur hauteur (× 32).

4. Absence de corps utérin : les deux cornes utérines débouchent séparément dans les fornix vaginae (× 32).

(c.u. : corne utérine; f.v. : fornix vaginae; ur. : urètre; va. : vagin.)

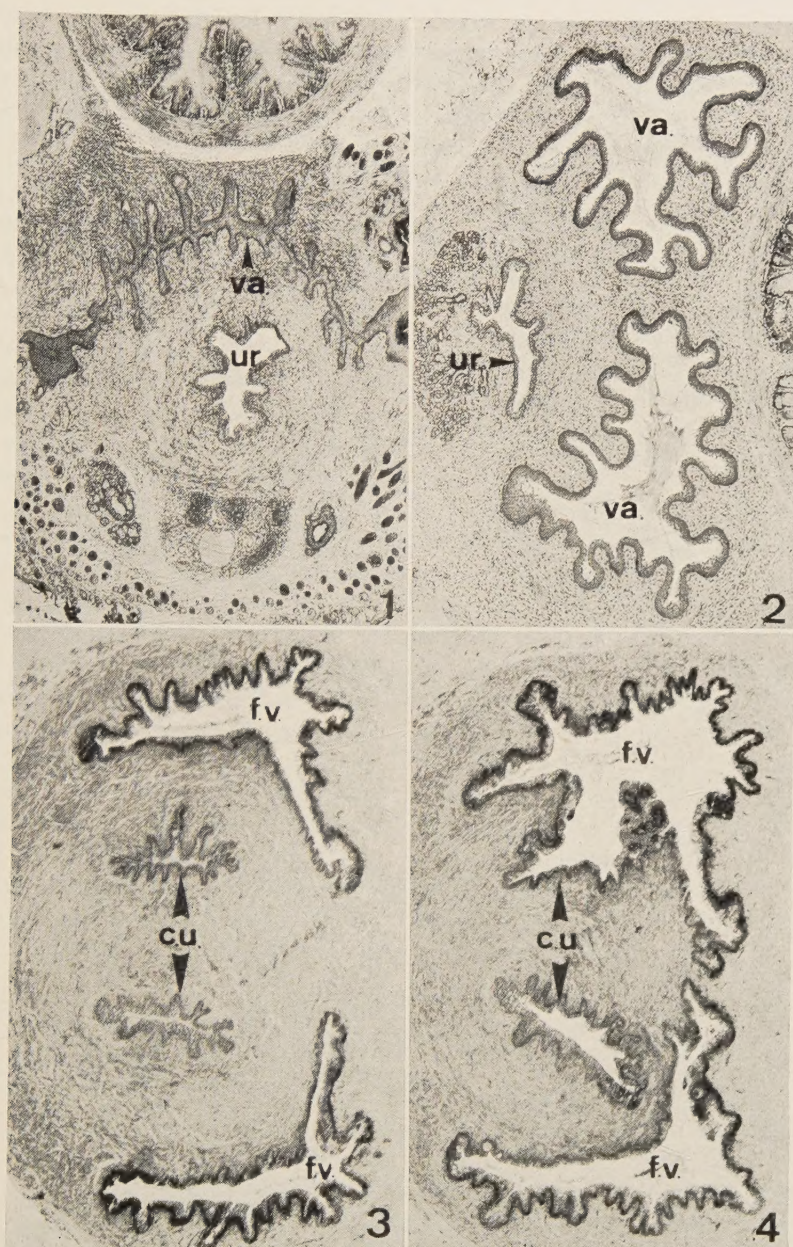


PLANCHE 2.

de deux canaux distincts. A cet endroit, on constate un étranglement du vagin; les parois dorso-latérales se rapprochent et fusionnent, isolant ainsi deux canaux de section plus ou moins circulaire. Ces canaux sont entourés, comme le vagin, par une couche conjonctivo-fibreuse et par quelques fibres musculaires périphériques; la muqueuse a une structure vaginale typique (Planche 2, fig. 2). Ces deux moitiés de vagin se rejoignent dans leur partie caudale, avant de déboucher à l'extérieur. Cette malformation, qui atteint 33 % des animaux avec 1 000 µg, n'a pas été retrouvée avec la dose de 5 000 µg.

c) *Fistule uréthro-vaginale*. Chez de nombreux individus traités, l'urètre et, parfois, les canaux excréteurs des glandes clitoridiennes se jettent dans le vagin, au niveau de la vulve. Parfois, l'urètre pénètre légèrement dans le clitoris; il est alors dévié de son cours normal, décrit un coude brusque et vient rejoindre l'orifice vaginal (Planche 3, fig. 3 et 4). Dans d'autres cas, beaucoup plus rares, la jonction urètre-vagin se fait plus cranialement. L'urètre débouche dans la paroi ventrale du vagin, son épithélium se modifie et devient épais et métaplasique.

Sur une certaine hauteur on reconnaît nettement les deux canaux, puis l'urètre est complètement intégré au vagin et ne s'en distingue plus; ce conduit uro-génital unique s'ouvre à l'extérieur à la base du clitoris (Planche 3, fig. 1 et 2).

d) *Malformations des organes génitaux externes*. L'orifice vaginal et le clitoris présentent diverses anomalies. Toutefois, certaines se retrouvent chez 3 % des témoins; ainsi peut exister un filament vertical qui divise la vulve en deux orifices distincts de diamètre variable; cette malformation s'oppose probablement à la copulation. Chez les femelles traitées, en plus de la présence de ce filament, on observe des malformations du clitoris. Rappelons que, normalement, l'extrémité apicale du clitoris est légèrement fendue sur sa face ventrale et que c'est dans ce repli que vient déboucher l'urètre. Chez de nombreuses femelles traitées, cette disposition anatomique est accentuée: le clitoris est fendu longitudinalement sur toute sa hauteur, presque jusqu'à la base, où se trouve l'orifice uro-génital. Il y a donc chez ces individus hypospadias, l'orifice urinaire s'ouvrant sur la face ventrale à la base du clitoris, très près de l'orifice vaginal.

PLANCHE 3

Malformations du tractus uro-génital chez des femelles âgées de 35 jours, issues de mères traitées par 1 000 µg d'œstradiol.

1. Fistule uréthro-vaginale haute et glande de Cowper (× 50).
2. Canal uro-génital et glande de Cowper (× 50).
3. Fistule uréthro-vaginale basse: l'urètre débouche au niveau de l'orifice vaginal (× 50).
4. Section sagittale montrant l'urètre qui débouche légèrement au-dessus de l'orifice vaginal (× 50).

(c.u. : canal uro-génital; g.C. : glande de Cowper; o.va. : orifice vaginal; ur. : urètre; va. : vagin.)

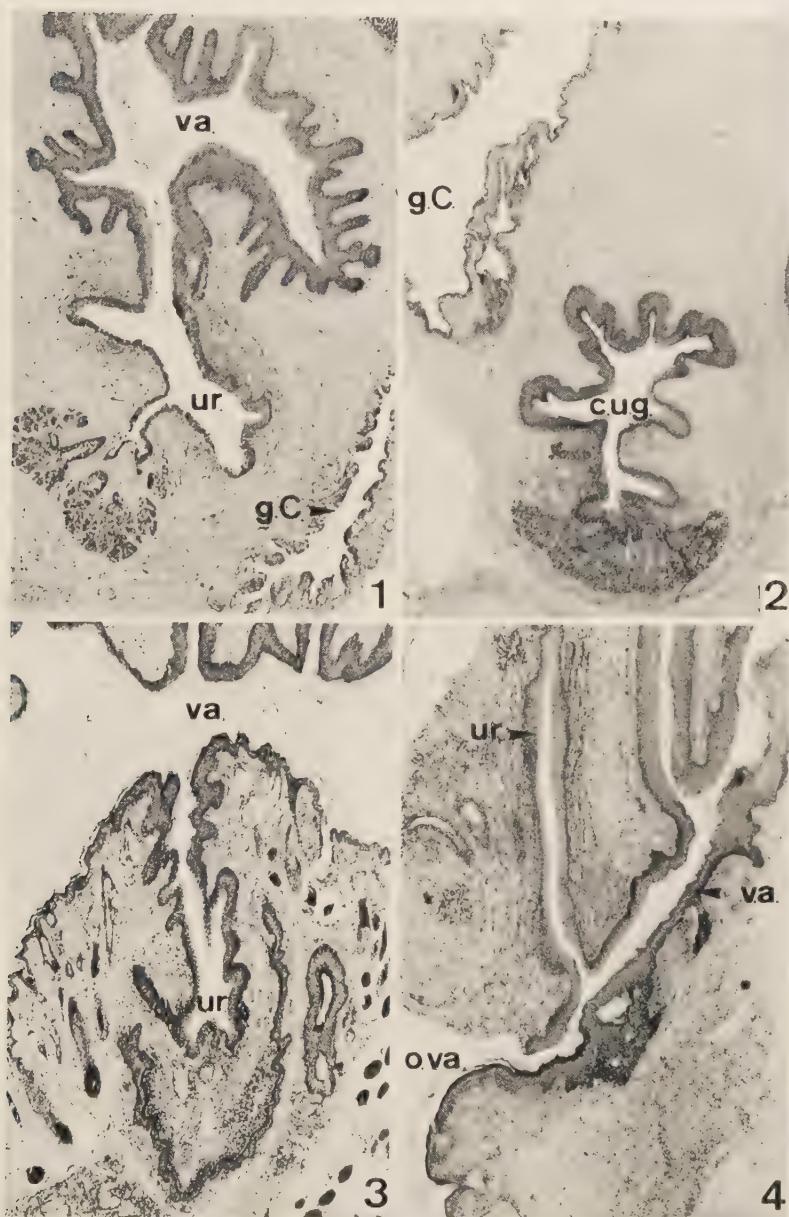


PLANCHE 3.

e) *Influence de la dose d'œstradiol sur la fréquence des malformations* (tableau II). Certaines anomalies, comme le retard d'ouverture de l'orifice vaginal et le vagin bifide, ne semblent avoir aucun lien avec la dose d'œstradiol injectée. Par contre, les fistules uréthro-vaginales et les malformations des organes génitaux externes augmentent fortement avec la dose d'œstradiol et atteignent 80 % des individus avec 5 000 µg. Les différentes anomalies décrites se retrouvent, plus ou moins associées, chez le même animal d'une manière fréquente.

C. PERSISTANCE
DE STRUCTURES GÉNITALES MÂLES
(Planche 4).

Dans de nombreux cas, à côté du tractus génital femelle, persistent, plus ou moins développées, des structures mâles qui normalement régressent chez la femelle; ce sont notamment l'époophore, des rudiments des canaux de Wolff et des glandes de Cowper.

a) *Epoophore*. Dans le voisinage de l'ovaire, chez 50 % environ des témoins, on retrouve un épophore formé par de

petits tubules dont la lumière est bordée d'un épithélium cubique cilié, absolument identique à un épithélium wolffien. Le nombre et la taille de ces tubules sont extrêmement variables, généralement de deux à quinze, dont la hauteur atteint quelques centaines de microns au maximum. Parfois, ces tubules se réunissent en un canal unique d'un diamètre important, qui se termine en un cul-de-sac au voisinage du hile. Bien qu'il soit difficile d'apprécier objectivement le développement de l'époophore, il est plus fréquent (100 % des cas avec 5 000 µg) et plus volumineux chez les femelles traitées que chez les femelles témoins.

b) *Rudiments wolffiens*. Rappelons que chez la souris nouveau-née normale, RAYNAUD (1942 a) a constaté l'existence des extrémités inférieures des canaux de Wolff implantées sur les faces latérodorsales de la partie supérieure du vagin; ces canaux, dont le développement maximal est de 450 µ, sont reliés au vagin par l'intermédiaire de cordons sinusaires qui sont parfois très courts. Après la naissance, les canaux de Wolff régressent en grande partie, car on ne les retrouve que chez 17 % des femelles témoins examinées à l'âge de 35 jours. Chez les femelles

PLANCHE 4

Persistance de structures génitales mâles chez des femelles âgées de 35 jours (4) et de 80 jours (1, 2, 3, 5), issues de mères traitées par 1 000 µg d'œstradiol.

1. Persistance des deux canaux de Wolff (× 32).
2. La même à un plus fort grossissement (× 125), pour montrer un bourgeonnement du canal de Wolff, qui représente l'ébauche d'une vésicule séminale.
3. Volumineux canal de Wolff kératinisé (× 50).
4. Glande de Cowper droite débouchant dans le vagin chez une femelle âgée de 35 jours (× 50).
5. Glande de Cowper gauche chez une femelle âgée de 80 jours (× 50).

(c.W. : canal de Wolff; g.C. : glande de Cowper; ur. : urètre; va. : vagin; v.s. : vésicule séminale.)

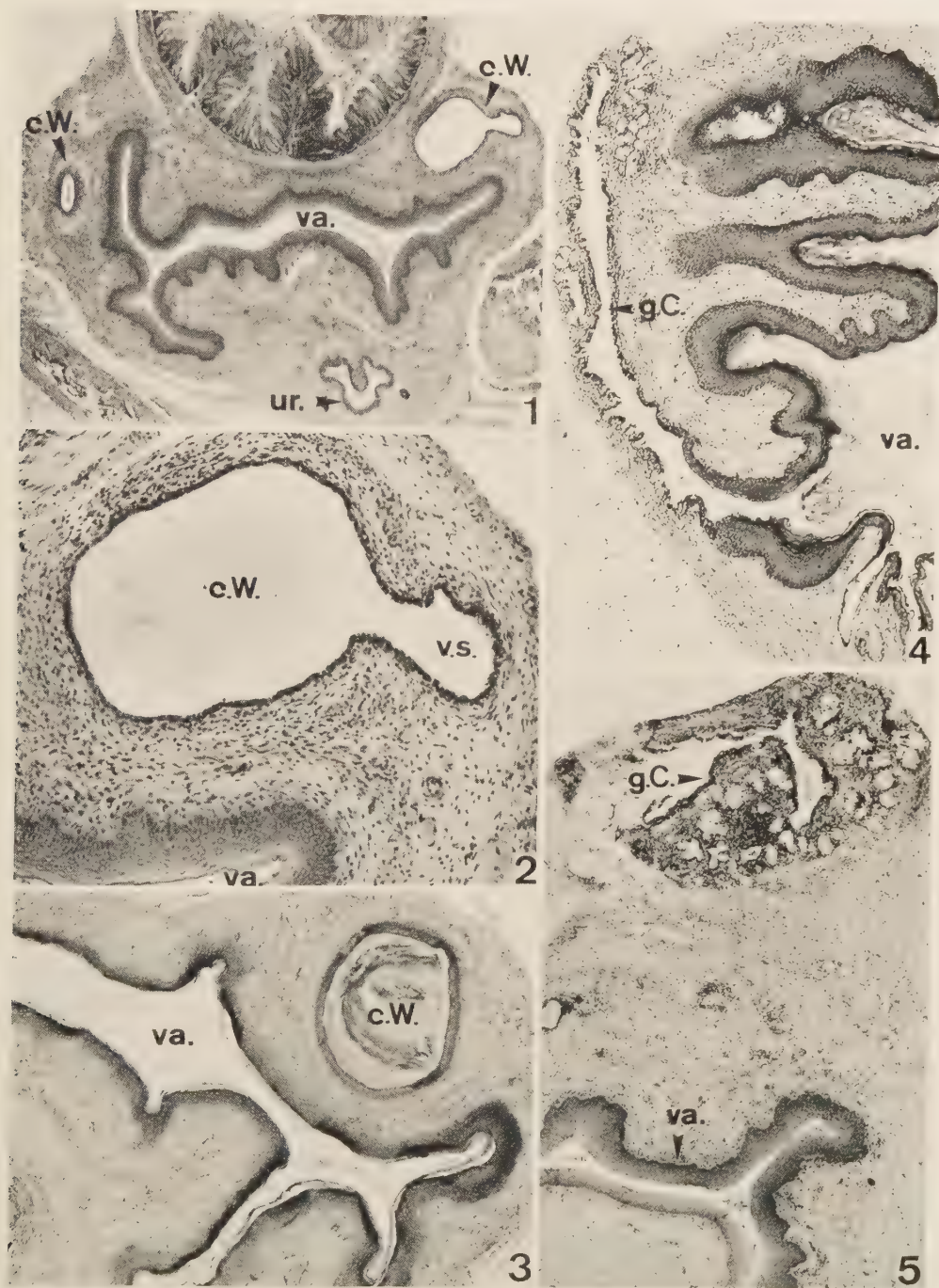


PLANCHE 4.

issues de mères traitées par l'œstradiol, la fréquence augmente de 17 à 60 % en fonction de la dose (tableau III). Aussi bien chez les témoins que chez les traitées à 35 jours, la longueur des canaux de Wolff est très variable, de quelques dizaines de μ à 5 000 μ . Toutefois, à l'exception de la dose de 100 μ g, la longueur moyenne est, chez les femelles traitées, toujours supérieure à celle observée chez les femelles nouveau-nées par RAYNAUD (1942 a), et chez les femelles té-

de Wolff est très peu différencié et garde un aspect embryonnaire.

La position occupée par les canaux de Wolff chez la femelle à la puberté est différente de celle qu'ils ont chez l'embryon et à la naissance, stades auxquels on les trouve parallèles à l'utérus et au col utérin, leur terminaison s'effectuant dans la région la plus craniale du vagin; en effet, il est exceptionnel de les rencontrer à cet endroit chez la femelle adulte. Dans la grande majorité des cas,

TABLEAU III. — FRÉQUENCE (F) EXPRIMÉE EN % ET LONGUEUR (L) EN μ DES STRUCTURES GÉNITALES MÂLES PERSISTANT CHEZ LES SOURIS FEMELLES ÂGÉES DE 35 JOURS, ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR L'ŒSTRADIOL.

Doses d'œstradiol (μ g)	Témoins	100	200	500	1 000	5 000
Rudiments wolffiens { F. L.	16,6 628	17,5 148	31 1 745	45,4 1 410	40 1 572	60 1 403
Glandes de Cowper.	0	0	18,7	9	10	60

moins du même âge. Il y aurait donc eu croissance des canaux après la naissance, chez les femelles traitées par les œstrogènes. Il est difficile de savoir si cette croissance est simplement due au développement somatique général ou si elle est sous la dépendance d'une stimulation hormonale. Cette dernière hypothèse paraît peu vraisemblable si l'on considère l'aspect histologique de ces ébauches : les canaux de Wolff ont un diamètre peu important (une centaine de microns); la lumière est bordée d'un épithélium unistratifié, formé de cellules cubiques, à gros noyaux arrondis fortement basophiles et à cytoplasme apical très légèrement acidophile; l'épithélium est parfois entouré de quelques fibres musculaires. Dans l'ensemble, le canal

ils sont situés dans la région moyenne et caudale du vagin et descendent parallèlement à cet organe jusqu'au niveau de la vulve.

Les relations des canaux de Wolff avec le vagin sont difficiles à interpréter; elles sont de trois types : chez quelques individus, les canaux forment un cul-de-sac sans connexion avec le vagin. Chez la plupart des femelles, ils se terminent au contact de la paroi latéro-dorsale vaginale, tout près de la vulve; ils peuvent alors déboucher directement dans la lumière de cet organe sans que leur structure soit modifiée, ou bien être reliés au vagin par un diverticule vaginal qui représente probablement le cordon sinu-saire qui, chez l'embryon, met le canal de Wolff en relation avec le sinus uro-

génital. Par rapport à la femelle nouvelle-née, le point de contact entre les canaux de Wolff et le vagin s'est déplacé caudalement : situé initialement dans la partie craniale du sinus uro-génital, il est, chez l'adulte, au niveau de l'orifice vaginal. Enfin, chez certains individus, le canal de Wolff est relié au vagin en deux endroits distincts : dans la région craniale (ce qui correspond sans doute à son insertion primitive) et dans la région caudale, près de la vulve.

Parfois, sur une certaine partie de son trajet, qui précède ou suit immédiatement la jonction avec le vagin, le canal de Wolff est bordé d'un épithélium kératinisé, qui doit être alors d'origine sinusaire (cordons sinusaires) (Planche 4, fig. 3).

Notons enfin que, dans un cas, le canal de Wolff présente un petit diverticule qui pourrait être l'ébauche d'une vésicule séminale (Planche 4, fig. 1 et 2).

c) *Glandes de Cowper*. Chez l'embryon de souris femelle, les ébauches des glandes de Cowper se différencient et sont encore présentes à la naissance (RAYNAUD, 1942 a). Elles régressent au cours de la vie post-natale, car on ne les retrouve jamais chez les femelles témoins à la puberté. Par contre, chez de nombreux individus traités (60 % avec la dose de 5 000 μ g), existent une ou deux glandes de Cowper dont le maintien est imputable aux œstrogènes. Elles sont situées dans la région basse du vagin, à l'emplacement qu'elles occupent normalement chez le mâle. Exceptée leur taille réduite, elles ont rigoureusement la même structure que dans le sexe mâle : ce sont des glandes tubulo-alvéolaires, qui débouchent dans le vagin, au niveau de la vulve, par un canal excréteur assez long bordé d'un épithélium de type

malpighien (Planche 4, fig. 4 et 5).

La persistance de structures génitales mâles coïncide souvent avec des malformations du tractus génital femelle, surtout avec la dose de 5 000 μ g, lot dans lequel ces anomalies sont très fréquentes. Il est remarquable de constater qu'avec cette dose, toutes les femelles ont des malformations sexuelles.

3° CONCLUSIONS

Les œstrogènes, injectés à la souris gravide, provoquent donc chez les descendants femelles, étudiés à la puberté, de nombreuses anomalies du développement sexuel, caractérisées par :

1° L'inhibition du tractus génital femelle : avec les doses comprises entre 100 μ g et 1 000 μ g, on obtient une très forte réduction des dimensions des cornes utérines et de l'utérus. Avec 5 000 μ g, cette inhibition n'apparaît pas, mais des modifications structurales touchent les différents constituants de la corne utérine.

2° Des malformations du tractus génital femelle, comme le retard d'ouverture de l'orifice vaginal, les fistules urétrovaginales, les anomalies des organes génitaux externes et les vagins bifides. Ces malformations sont nombreuses et variées, ce qui rend difficile l'étude de leur étiologie et souligne le rôle tératogène puissant des œstrogènes.

3° La persistance de structures génitales mâles, comme les canaux de Wolff et les glandes de Cowper, dont le maintien, le développement et les relations anatomiques avec les autres organes sexuels soulèvent aussi des problèmes complexes.

IV. — LE TRACTUS GÉNITAL A L'ÂGE ADULTE

Ces femelles sont issues de mères ayant reçu une dose unique de dipropionate d'œstradiol, de 200 µg ou 5 000 µg au 14^e jour de la gestation. 55 femelles sont utilisées dans ces expériences : 20 pour le lot 200 µg et 10 témoins, sacrifiées à l'âge de 120 jours; 15 pour le lot 5 000 µg et 10 témoins, sacrifiées à l'âge de 60-70 jours.

1^o ÉTUDE ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUEA. INHIBITION DU DÉVELOPPEMENT
DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE

Par rapport aux femelles de 35 jours, l'inhibition du tractus génital femelle présente des modifications qui sont fonction de la dose d'œstradiol injectée (tableau IV).

a) *Cornes utérines.* Par rapport aux témoins du même âge, la longueur des cornes utérines est réduite de 32 à 33 % avec les deux doses considérées; les différences sont hautement significatives.

Avec 200 µg, le diamètre des cornes utérines est diminué de 13 %; cette inhibition intéresse toutes les parties de la corne utérine (myomètre, endomètre, lumière), les différences étant toujours significatives. Cependant, il faut noter que l'inhibition des constituants des cornes utérines, qui va de 4 à 20 %, est inférieure à celle que nous avons obtenue chez les femelles de 35 jours, pour lesquelles les différences étaient comprises entre 24 et 53 %. La structure histologique des cornes utérines est identique à celle des femelles témoins; la muqueuse

est très développée et contient de nombreuses glandes utérines, contrairement à ce que nous avons constaté avec les mêmes doses chez des individus âgés de 35 jours. Toutefois, chez deux femelles sur vingt, les cornes utérines sont peu stimulées, la muqueuse, dépourvue de replis et de glandes, n'a subi qu'un faible développement.

Avec la dose de 5 000 µg, les résultats diffèrent sensiblement. Si le diamètre total des cornes utérines est significativement diminué de 7,5 %, les diverses parties de la corne utérine ne varient pas dans le même sens. Ainsi, l'endomètre et la lumière sont réduits par rapport aux témoins, respectivement de 48 % et de 12 %, alors que le myomètre est augmenté de 44 %. Entre 35 jours et 70 jours, la corne utérine des femelles du lot de 5 000 µg est donc le siège de profonds remaniements : le diamètre total, supérieur de 3 % à celui des témoins à l'âge de 35 jours, est inférieur de 7,5 % à 70 jours; l'endomètre s'est très peu développé puisque, supérieur de 30 % à 35 jours par rapport aux témoins, il est à 70 jours diminué de 48 % (en valeur absolue, il a même une épaisseur plus faible chez les femelles adultes que chez les femelles à la puberté); le myomètre, comme à 35 jours, est hypertrophié. La structure histologique des cornes utérines est voisine de celle que nous avons décrite chez les femelles âgées de 35 jours : le myomètre est exagérément développé au détriment de l'endomètre, dont l'épithélium est dépourvu de villosités et dont les glandes sont rares ou absentes. La kératinisation, qui normalement remonte à la base des cornes utérines, atteint, chez certains

TABLEAU IV. — MESURES EN μ (SAUF POUR LA LONGUEUR DE LA CORNE UTÉRINE EN MM) DES DIFFÉRENTES PARTIES DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE DES SOURIS FEMELLES ADULTES ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR L'ŒSTRADIOL. DIFFÉRENCES EN % ET PROBABILITÉS PAR RAPPORT AUX TÉMOINS DE MÊME ÂGE.

Doses d'œstradiol (μ g)		Témoins	200	Témoins	5 000
Age des animaux (jours).		120	120	60-70	60-70
Corne utérine.	Longueur.	27 $\pm$ 0,8	18 $\pm$ 0,3 —33,3 % p < 0,001	22 $\pm$ 0,9	15 $\pm$ 0,6 —31,8 % p < 0,001
	Diamètre total.	1 885 $\pm$ 57	1 630 $\pm$ 52 —13,52 % p < 0,001	1 465 $\pm$ 58	1 355 $\pm$ 51 —7,5 % p < 0,001
	Épaisseur du myomètre.	324 $\pm$ 15	269 $\pm$ 9 —16,9 % p < 0,001	250 $\pm$ 15	361 $\pm$ 19 +44,4 % p < 0,001
	Épaisseur de l'endomètre.	329 $\pm$ 38	314 $\pm$ 14 —4,5 % 0,05 < p < 0,1	299 $\pm$ 16	156 $\pm$ 18 —47,8 % p < 0,001
	Diamètre de la lumière.	580 $\pm$ 45	464 $\pm$ 38 —20,0 % p < 0,001	366 $\pm$ 43	321 $\pm$ 24 —12,3 % 0,001 < p < 0,01
Utérus.	Longueur.	3 819 $\pm$ 306	2 963 $\pm$ 191 —22,4 % p < 0,001	3 850 $\pm$ 173	2 542 $\pm$ 197 —33,9 % p < 0,001
	Diamètre.	2 232 $\pm$ 155	2 771 $\pm$ 118 +24,6 % p < 0,001	2 271 $\pm$ 85	2 247 $\pm$ 197 —1,0 % 0,8 < p < 0,9
Vagin.	Longueur.	6 638 $\pm$ 125	5 909 $\pm$ 226 —10,9 % p < 0,001	5 890 $\pm$ 282	5 110 $\pm$ 285 —13,2 % p < 0,001

individus, la région moyenne ou supérieure de la corne (Planche 1, fig. 5 et 6).

β) *Utérus*. Avec la dose de 200 μ g, la longueur de l'utérus est diminuée de 22 % et le diamètre augmenté de 25 %, ces différences étant hautement significatives. Donc, entre la puberté et l'âge adulte, l'utérus a subi un développement en longueur (à 35 jours, la diminution par rapport aux témoins est de 74 %) et sur-

tout en épaisseur (inférieur de 22 % à la puberté, le diamètre total utérin est supérieur de 25 % à 120 jours).

Avec la dose de 5 000 μ g, la longueur de l'utérus est significativement réduite de 34 %, alors qu'elle est supérieure de 3 % à celle des témoins à l'âge de 35 jours. Le diamètre utérin est identique à celui des témoins de même âge. Ainsi, dans ce lot, entre la puberté et l'âge de

70 jours, l'utérus s'est développé en largeur, mais pas en longueur. Histologiquement, pour les deux doses étudiées, l'épithélium utérin revêt des aspects très différents, qui sont fonction des modifications cycliques du vagin.

γ) *Vagin*. A 35 jours, dans les lots 200 μg et 5 000 μg , la longueur du vagin était comparable à celle des femelles témoins. Chez les femelles adultes, la longueur est significativement inférieure de 10 à 13 %; ainsi, entre la puberté et l'âge adulte, il n'y a pas eu accroissement du vagin en longueur chez les femelles traitées. L'aspect histologique de la muqueuse vaginale est variable selon les individus; ces modifications seront étudiées à propos du cycle œstrien. Notons que chez certaines souris qui présentent une kératinisation vaginale permanente et importante, le vagin, sans doute distendu par l'accumulation des cellules exfoliées, prend une forme circulaire très caractéristique.

B. MALFORMATIONS DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE

Les structures génitales femelles sont le siège de diverses malformations, les unes analogues à celles décrites à l'âge de 35 jours, les autres nouvelles.

Absence de corps utérin. Chez certaines femelles traitées, les cornes utérines sont juxtaposées, mais la persistance de leur couche musculaire circulaire s'oppose à la fusion complète; elles débouchent, séparément, dans le vagin, au niveau des *fornix vaginae*. Cette anomalie, que nous n'avons pas constatée chez les femelles sacrifiées à 35 jours, affecte respectivement 15 et 26 % des animaux aux doses de 200 μg et 5 000 μg (Planche 2, fig. 3 et 4).

Retard d'ouverture de l'orifice vaginal. Observé à 35 jours, il n'a pas été retrouvé chez les femelles adultes, ce qui montre bien qu'il s'agissait d'un simple retard de l'ouverture du vagin.

Vagin bifide. 15 % des femelles à la dose de 200 μg et 46 % à la dose de 5 000 μg présentent cette anomalie qui, à 35 jours, n'avait pu être observée pour les plus fortes doses. Dans la plupart des cas, le vagin se sépare dans sa région moyenne en deux canaux distincts, qui fusionnent à nouveau au niveau de la vulve. Chez un individu qui n'a pas de corps utérin, le vagin est bifide sur presque toute sa hauteur, si bien que l'appareil génital de cette femelle est constitué de deux canaux qui restent séparés depuis l'ovaire jusqu'à la vulve; on reconnaît, dans chacun de ces conduits, la corne utérine à son épithélium müllérien et la partie vaginale à son épithélium pavimenteux métaplasique; toutefois, les deux canaux vaginaux se rejoignent à leur extrémité caudale pour former un seul orifice vaginal.

Fistule uréthro-vaginale. Elle se retrouve chez 20 % des femelles dans le lot 200 μg et chez 86 % dans le lot 5 000 μg , fréquences comparables à celles observées à la puberté. Avec 5 000 μg , dans 30 % des cas, l'urètre se jette assez haut dans le vagin, ce qui réalise un canal urogénital unique qui débouche à l'extérieur par un seul orifice à la base du clitoris.

Malformations des organes génitaux externes. Elles sont comparables à celles que nous avons décrites à l'âge de 35 jours; leur fréquence est de 25 % chez les femelles du lot 200 μg et de 86 % chez les femelles du lot 5 000 μg .

Influence de la dose d'œstradiol sur la fréquence des malformations. Toutes les anomalies ont une fréquence plus élevée à la dose de 5 000 μg . Certaines

malformations, comme l'absence de corps utérin, semblent apparaître de façon assez sporadique, puisqu'elles n'ont pas été observées chez les femelles sacrifiées à 35 jours. Par contre, les fistules urétro-vaginales et les malformations des organes génitaux externes augmentent en fonction de la dose d'œstradiol injectée à la mère.

C. PERSISTANCE

DE STRUCTURES GÉNITALES MÂLES

(tableau V).

α) Epoophore. Les remarques faites à propos des femelles âgées de 35 jours sont valables pour les femelles adultes; l'époophore est plus fréquent et semble plus développé chez les souris traitées que chez les témoins.

β) Rudiments wolffiens. A 35 jours, 17 % des femelles témoins possèdent des rudiments de canaux de Wolff; sur 20 témoins âgés de 60 à 120 jours, un seul (5 %) possède des rudiments de canaux de Wolff. Il semble donc que la régression des canaux de Wolff, qui se

poursuit après la naissance, soit pratiquement totale chez les femelles témoins adultes. Il n'en est pas de même chez les femelles traitées sacrifiées à l'âge adulte, puisque les canaux de Wolff persistent chez 15 % des individus avec la dose de 200 µg et chez 80 % avec la dose de 5 000 µg. La longueur de ces rudiments, bien qu'extrêmement variable d'un individu à l'autre, est très voisine de celle des femelles traitées de 35 jours, pour la dose de 5 000 µg; dans le lot 200 µg, la longueur moyenne est toutefois moins importante qu'à 35 jours. L'aspect histologique des canaux de Wolff, leur position et leur mode de relation avec l'urètre sont identiques à ceux que nous avons décrits chez les femelles de 35 jours.

γ) Glandes de Cowper. Une ou les deux glandes de Cowper se retrouvent chez 5 % des femelles du lot 200 µg et 60 % du lot 5 000 µg, ces fréquences sont comparables à celles relevées à la puberté. Donc, comme les canaux de Wolff, les glandes de Cowper persistent définitivement chez les femelles adultes après traitement des mères par l'œstradiol. La structure et la position de ces glandes

TABLEAU V. — FRÉQUENCE (F) EXPRIMÉE EN %
ET LONGUEUR (L) EN µ DES STRUCTURES GÉNITALES MÂLES
PERSISTANT CHEZ DES SOURIS ADULTES ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR L'ŒSTRADIOL

Doses d'œstradiol (µg)	Témoins	200	Témoins	5 000
Age des animaux (jours).	120	120	60-70	60-70
Nombre d'animaux.	10	20	10	15
Rudiments wolffiens { F. L.	10 200	15 536	0 0	80 1 650
Glandes de Cowper F.	0	5	0	60

sont analogues à celles des mâles. Par ailleurs, il faut remarquer que la dose d'œstradiol injectée influence la fréquence des structures génitales mâles (tableau V). Le même individu peut avoir des malformations de l'utérus, du vagin, de l'urètre, des organes génitaux externes et, en même temps, des canaux de Wolff et des glandes de Cowper.

3° CONCLUSIONS

1° *L'inhibition du développement du tractus génital femelle.* Avec la dose de 200 µg, l'inhibition du développement de la corne utérine et de ses différents constituants est encore marquée à 120 jours, mais à un degré moindre. Bien que ces structures aient subi, depuis la puberté, un accroissement, les mensurations sont significativement inférieures à celles des témoins. Il semble donc que l'inhibition du développement du tractus génital femelle obtenue à la puberté, avec de faibles doses d'œstradiol (200 µg), persiste dans une certaine mesure à l'âge adulte. Avec 5 000 µg, le développement de la corne utérine et de ses différentes parties (à l'exception du myomètre), de

l'utérus et du vagin, est inférieur à celui des témoins du même âge. L'inhibition du développement en longueur de l'utérus et du vagin n'intervient qu'après la puberté, puisque chez les femelles de 35 jours, la longueur de ces structures est comparable à celle des témoins.

2° *Les malformations du tractus génital femelle.* La non-ouverture du vagin observée à 35 jours n'est plus retrouvée à l'âge adulte, ce qui est en faveur d'un simple retard du processus normal. Les malformations, comme le vagin bifide et les fistules uréthro-vaginales, ont des fréquences identiques à la puberté et à l'âge adulte. Une nouvelle anomalie, l'absence de corps utérin, est constatée chez les femelles adultes.

3° *La persistance de structures génitales mâles.* Alors que chez les femelles témoins la régression des canaux de Wolff se poursuit après 35 jours, au point que ces structures ont pratiquement disparu chez les femelles adultes, on retrouve, chez les femelles adultes traitées, des rudiments wolffiens, avec une fréquence égale à celle observée à la puberté. Il en est de même pour les glandes de Cowper.

V. — LES TROUBLES DU FONCTIONNEMENT OVARIEN

1° ÉTUDE ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE DE L'OVAIRE À LA PUBERTÉ

Le nombre d'animaux dont les ovaires ont servi à cette étude est rapporté dans le tableau VI. Le développement de l'ovaire est apprécié par la mesure au micromètre oculaire des deux axes pris dans leur plus grande longueur. L'état fonctionnel de l'ovaire est évalué par

la fréquence et l'aspect des follicules et des corps jaunes.

Développement volumétrique de l'ovaire (tableau VI). Avec des doses comprises entre 100 µg et 1 000 µg, il existe une certaine inhibition des deux dimensions de l'ovaire par rapport aux témoins, qui reste modérée et varie de 4 à 15 %; cependant, elle se retrouve avec toutes les doses jusqu'à 1 000 µg, les différences

étant souvent significatives. Avec la dose de 5 000 µg, on constate un phénomène inverse, les dimensions ovariennes sont augmentées de 23 à 28 %, les différences étant hautement significatives par rapport aux témoins.

Structure histologique de l'ovaire (Planche 5). Chez les témoins âgés de 35 jours, l'ovaire est au stade préovulatoire; il contient de nombreux follicules de De Graaf, mais il n'y a pas encore de corps jaunes. Chez les femelles issues de mères traitées par des doses d'œstradiol allant de 100 µg à 1 000 µg, les ovaires sont identiques à ceux des témoins : tous ont des follicules mûrs et sont dépourvus de corps jaunes (tableau VI) (Planche 5, fig. 2).

Avec la dose de 5 000 µg, on trouve, dans tous les ovaires, des follicules de De Graaf et aussi de très nombreux et volumineux corps jaunes; ces corps jaunes, richement vascularisés, ont un aspect fonctionnel. Ils sont formés de grandes cellules polygonales à cytoplasme acidophile granuleux et à gros noyau arrondi basophile, avec un nucléole très apparent. Ces cellules sont disposées en îlots ou en travées séparés par des capillaires. Tous les corps jaunes observés semblent appartenir à une même génération, car ils sont au même stade de développement, leur état fonctionnel étant identique sans signes de régression ou d'involution (Planche 5, fig. 3). La présence de nombreux corps jaunes dans

TABLEAU VI. — MESURES EN µ DES AXES DE L'OVAIRE, FRÉQUENCE EXPRIMÉE EN % DES OVAIRES CONTENANT DES FOLLICULES MÛRS ET DES CORPS JAUNES CHEZ LES SOURIS ÂGÉES DE 35 JOURS, ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR L'ŒSTRADIOL. DIFFÉRENCES EN % ET PROBABILITÉS PAR RAPPORT AUX TÉMOINS DE MÊME ÂGE.

Doses d'œstradiol (µg)	Témoins	100	200	500	1 000	5 000
Nombre d'animaux.	18	12	16	11	10	10
Grand axe.	1 555±53	1 326±66 -14,7 % 0,01 < p < 0,02	1 394±59 -10,3 % 0,05 < p < 0,1	1 491±48 -4,1 % 0,3 < p < 0,4	1 384±51 -10,9 % 0,02 < p < 0,05	1 900±60 +22,7 % p < 0,001
Petit axe.	942±31	803±29 -14,7 % 0,001 < p < 0,01	806±50 -14,4 % 0,02 < p < 0,05	867±38 -7,9 % 0,1 < p < 0,2	894±30 -5,0 % 0,05 < p < 0,1	1 250±40 +27,9 % p < 0,001
Follicules mûrs.	100	100	100	100	100	100
Corps jaunes.	0	0	0	0	0	100

les ovaires des femelles du lot 5 000 μg explique, probablement, l'hypertrophie des dimensions de l'ovaire par rapport aux témoins.

Conclusions. Ainsi, l'étude de l'ovaire des souris âgées de 35 jours révèle des modifications importantes :

1° Le développement volumétrique de l'ovaire est légèrement inhibé avec les doses d'œstradiol comprises entre 100 μg et 1 000 μg . Avec 5 000 μg , l'ovaire est au contraire le siège d'une hypertrophie, secondaire à l'apparition prématurée de nombreux corps jaunes.

2° La maturation folliculaire chez les femelles issues des mères traitées par les doses de 100 μg à 1 000 μg est comparable à celle des témoins : follicules mûrs sans corps jaunes. Par contre, avec la dose de 5 000 μg , les processus sont accélérés, comme en témoigne la présence de corps jaunes à l'âge de 35 jours, alors que chez les témoins ils n'apparaissent jamais avant 45 jours.

2° ÉTUDE ANATOMIQUE ET HISTOLOGIQUE DE L'OVAIRE À L'ÂGE ADULTE

Les phénomènes observés à 35 jours étant différents selon la dose d'œstradiol utilisée, nous avons repris cette étude à l'âge adulte avec une dose faible (200 μg)

et une dose forte (5 000 μg). L'âge et le nombre des animaux sont indiqués dans le tableau VII.

Développement volumétrique de l'ovaire (tableau VII). Pour la dose de 200 μg , les dimensions de l'ovaire ne sont pas sensiblement modifiées, car si le grand axe est diminué de 6,5 %, le petit axe est augmenté de 5,3 %. Donc, la légère inhibition ovarienne constatée à 35 jours, s'atténue et disparaît à l'âge adulte.

Avec la dose de 5 000 μg , l'hypertrophie de l'ovaire, nette à 35 jours, régresse chez les femelles adultes; il apparaît même une certaine inhibition, portant sur le grand axe, qui est significativement diminué de 11 % par rapport aux témoins.

Structure histologique de l'ovaire. Chez la femelle témoin, l'ovaire contient toujours, à partir de l'âge de 45 jours, de nombreux et volumineux corps jaunes qui appartiennent à des générations différentes, témoignant de l'installation des cycles réguliers (Planche 5, fig. 4).

Dans le lot 200 μg , 80 % des ovaires sont tout à fait comparables à ceux des témoins, avec des corps jaunes et des follicules de De Graaf. Chez 10 % des individus, les ovaires sont petits et portent des follicules à divers stades de leur

PLANCHE 5

Modifications des ovaires chez des femelles vierges âgées de 35 jours (1, 2, 3) et de 80 jours (4, 5, 6), issues de mères traitées par 200 μg d'œstradiol (2, 5) et par 5 000 μg d'œstradiol (3, 6).

1, 2, 3. Femelles âgées de 35 jours.

1. Témoin. Absence de corps jaunes ($\times 50$).
2. Développement folliculaire normal. Absence de corps jaunes ($\times 50$).
3. Lutéinisation précoce ($\times 50$).

4, 5, 6. Femelles âgées de 80 jours.

4. Témoin. Lutéinisation cyclique ($\times 32$).
5. Lutéinisation cyclique normale ($\times 32$).
6. Absence de lutéinisation ($\times 32$).

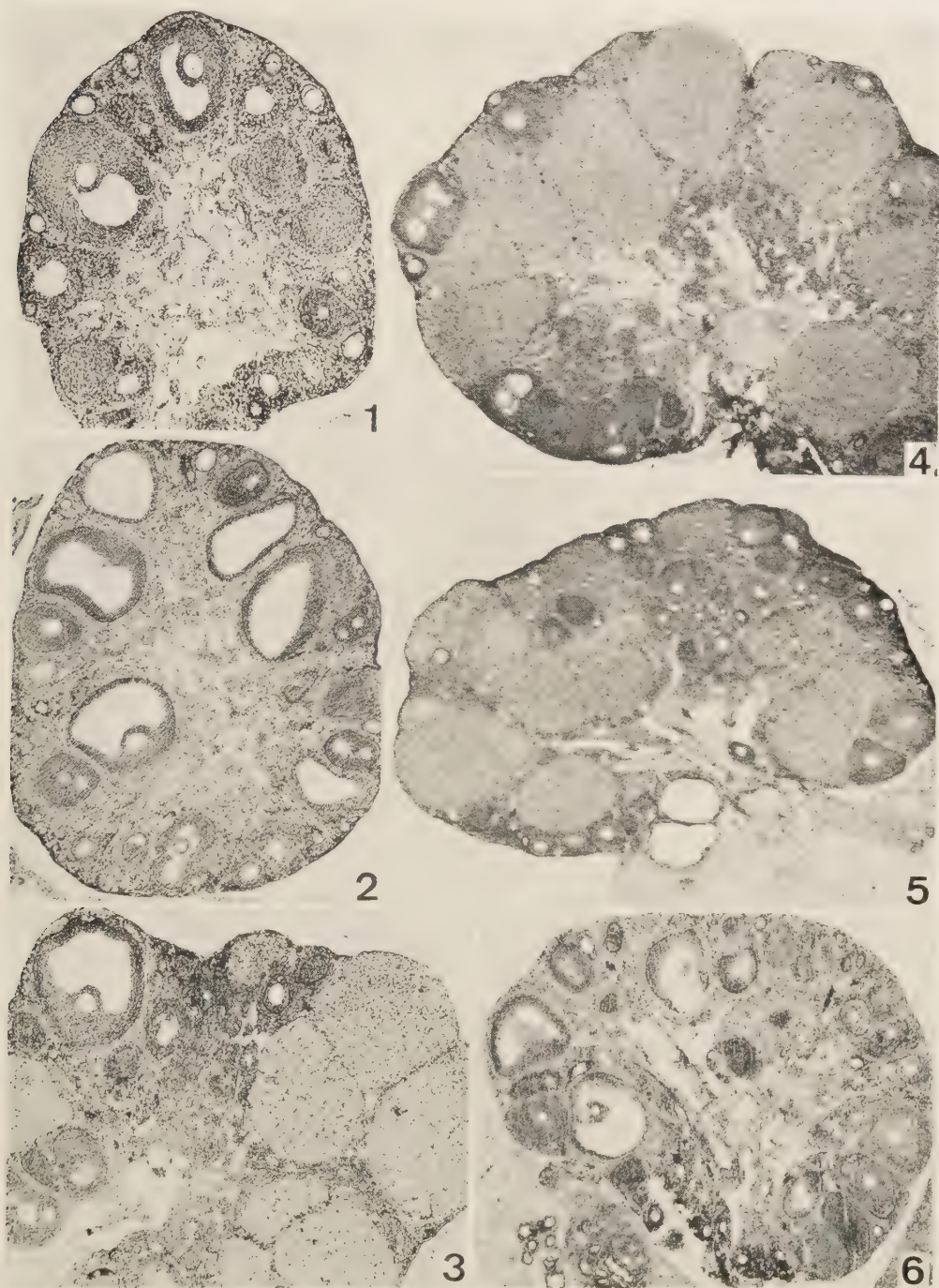


PLANCHE 5.

TABLEAU VII. — MESURES EN μ DES AXES DE L'OVAIRE, FRÉQUENCE EXPRIMÉE EN % DES OVAIRES CONTENANT DES FOLLICULES MÛRS ET DES CORPS JAUNES CHEZ LES SOURIS ADULTES ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR L'ŒSTRADIOL. DIFFÉRENCES EN % ET PROBABILITÉS PAR RAPPORT AUX TÉMOINS DE MÊME ÂGE.

Doses d'œstradiol (μ g)	Témoins	200	Témoins	5 000
Age des animaux (jours).	120	120	60-70	60-70
Nombre d'animaux.	10	20	10	22
Grand axe.	2 520 $\pm$ 146	2 356 $\pm$ 66 —6,5 % $p < 0,001$	2 320 $\pm$ 79	2 065 $\pm$ 65 —11 % $p < 0,001$
Petit axe.	1 559 $\pm$ 86	1 643 $\pm$ 40 +5,3 % $0,001 < p < 0,01$	1 356 $\pm$ 37	1 334 $\pm$ 34 —1,6 % $0,2 < p < 0,3$
Follicules mûrs.	100	100	100	100
Corps jaunes.	100	90	90	50

développement, mais il n'y a pas de corps jaunes. Chez 10 % de ces femelles, on retrouve dans l'ovaire un ou deux corps jaunes très petits, mal individualisés, peu vascularisés et dont les cellules semblent peu actives. Chez quelques femelles, la glande interstitielle est plus développée que chez les témoins.

Avec la dose de 5 000 μ g, si 50 % des

ovaires sont normaux et analogues aux témoins, les ovaires des autres individus sont le siège de diverses modifications. En général, les ovaires de ces individus sont entièrement dépourvus de corps jaunes, à l'exception d'un seul dans lequel on note un petit amas de cellules lutéiniques sans doute non fonctionnelles; les ovaires sont bloqués à la

PLANCHE 6

Modifications des ovaires chez des femelles adultes vierges issues de mères traitées par 5 000 μ g d'œstradiol (1, 2, 3, 4).

Démonstration, par les échanges d'ovaires, des perturbations hypophyso-ovariennes (5, 6).

1. Absence de lutéinisation cyclique ($\times 32$).
2. Absence de lutéinisation cyclique; hyperplasie de la glande interstitielle ($\times 50$).
3. La même à un plus fort grossissement ($\times 125$).
4. Autre aspect de l'hyperplasie de la glande interstitielle ($\times 125$).
5. Ovaire prélevé sur une femelle témoin normale et greffé pendant trois semaines sur une femelle en œstrus permanent, issue d'une mère traitée par l'œstradiol : absence de corps jaunes; follicules hypertrophiés et bloqués au stade préovulatoire ($\times 50$).
6. Ovaire prélevé sur une femelle en œstrus permanent, issue d'une mère traitée par l'œstradiol, et greffé pendant trois semaines sur une femelle témoin normale : lutéinisation ($\times 50$).

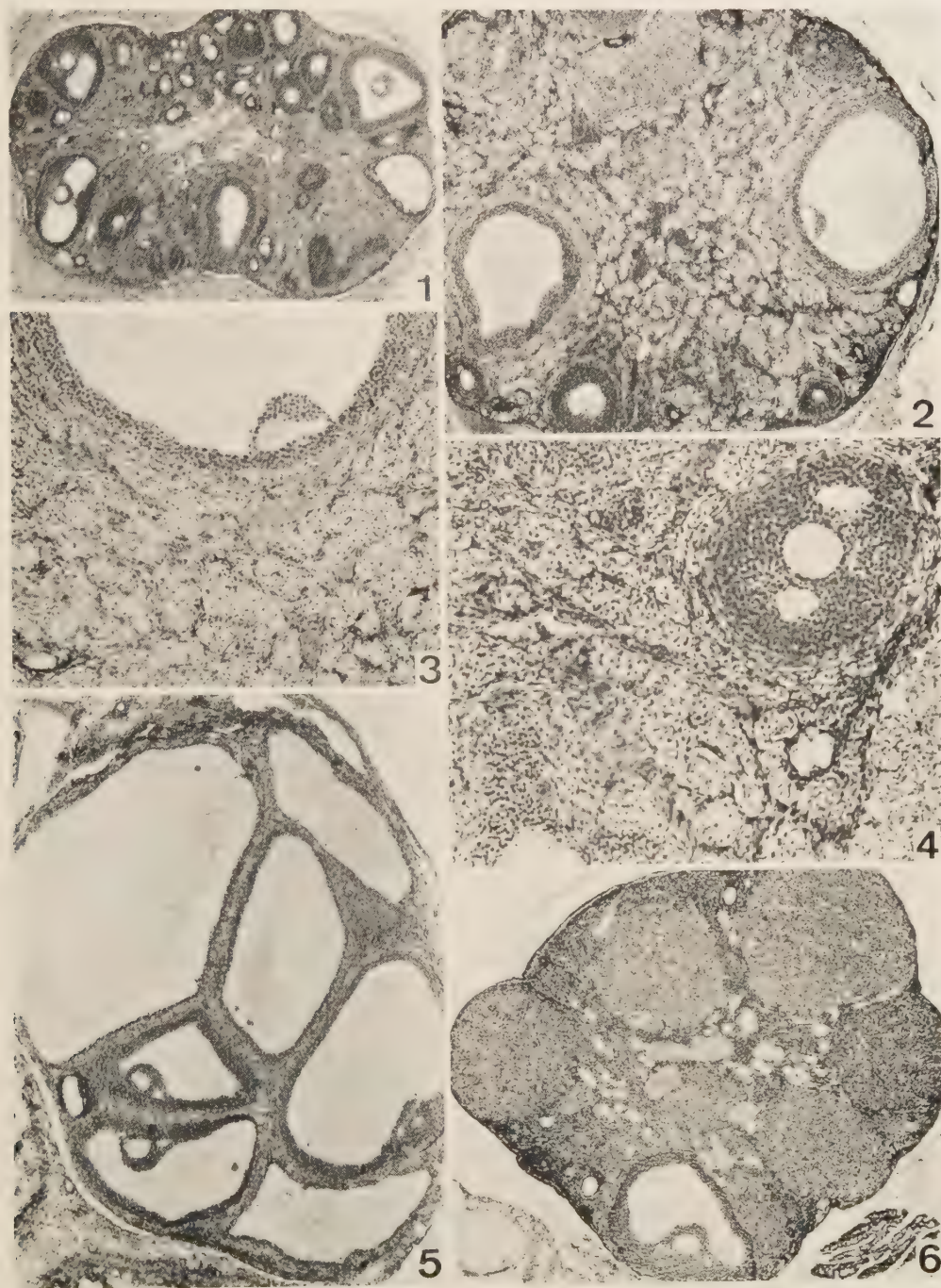


PLANCHE 6.

phase folliculaire et sont souvent remplis d'énormes follicules cavitaires qui donnent à l'ovaire un aspect caractéristique. Dans d'autres cas, la maturation folliculaire semble être arrêtée à un stade antérieur, car on ne rencontre que rarement des follicules mûrs. De plus, chez tous les individus dépourvus de corps jaunes, la glande interstitielle est extrêmement développée; elle est formée de cellules à cytoplasme très clair, disposées en nodules ou en travées, qui parfois occupent presque toute la section de l'ovaire (Planche 6, fig. 2, 3 et 4); notons que chez les témoins, la glande interstitielle est relativement peu importante (Planche 5, fig. 4).

L'absence de corps jaunes chez 50 % des individus du lot 5 000 μ g explique, au moins en partie, la réduction des dimensions de l'ovaire. En effet, chez les femelles dépourvues de corps jaunes, les axes ovariens mesurent 1 960 μ et 1 293 μ , alors que chez les femelles dont les ovaires sont normaux, ils atteignent 2 193 μ et 1 367 μ . Cependant, même pour les ovaires normaux, la dimension du grand axe est sensiblement diminuée par rapport aux témoins.

Conclusions. L'étude des ovaires de femelles adultes apporte certaines précisions sur les observations faites à l'âge de 35 jours.

1° L'inhibition du développement volumétrique constatée à 35 jours avec la dose de 200 μ g n'est que transitoire, puisqu'elle disparaît chez les femelles adultes. L'hypertrophie ovarienne observée à la puberté avec la dose de 5 000 μ g n'existe plus à 70 jours, date à laquelle elle est remplacée par une légère inhibition.

2° Avec la dose de 200 μ g, 20 % des femelles adultes présentent soit une absence complète de corps jaunes, soit des

corps jaunes atrophiques. Pour la dose de 5 000 μ g, tous les ovaires ont des corps jaunes à 35 jours, alors qu'à 70 jours, 50 % en sont dépourvus; on peut donc admettre que pour cette dose, les œstrogènes provoquent d'abord un développement prématuré des corps jaunes, puis une inhibition de leur développement chez la femelle adulte. Par ailleurs, retenons chez certains individus, l'hypertrophie considérable de la glande interstitielle.

3° LE FONCTIONNEMENT DE L'AXE HYPOPHYSO-OVARIEN DE LA NAISSANCE A L'ÂGE ADULTE

Certains phénomènes, comme l'inhibition du développement du tractus génital femelle, constatée à la puberté et à l'âge adulte, ainsi que la présence prématurée de corps jaunes à la puberté et leur disparition chez la femelle adulte, ne peuvent être compris sans une étude du fonctionnement de l'ovaire et de l'hypophyse. Le développement des structures génitales femelles de la naissance à la puberté peut apporter des précisions sur le fonctionnement de l'ovaire pendant cette période; l'examen systématique du cycle œstrien rend compte de l'axe hypophyso-ovarien entre la puberté et l'âge adulte.

A. DÉVELOPPEMENT DU TRACTUS GÉNITAL DE LA NAISSANCE A LA PUBERTÉ

1° *Techniques.* Cette étude porte sur 12 femelles témoins sacrifiées quelques heures après leur naissance et sur 10 femelles du même âge issues de mères traitées par 200 μ g d'œstradiol; l'abdomen de ces animaux est coupé et étalé

en série. Le développement du tractus génital est apprécié par la mesure au micromètre oculaire du diamètre du canal de Müller, de l'utérus et de la longueur de l'utérus et du vagin.

2° *Résultats* (tableau VIII). Le diamètre du canal de Müller et de l'utérus est augmenté de 26 % et de 34 % chez les nouveau-nés traités, les différences étant significatives par rapport aux témoins. La longueur de l'utérus est peu

la vie post-natale et, à l'âge de 35 jours, il existe au contraire une forte inhibition de ces structures. La croissance post-natale du tractus génital femelle (exception faite du vagin) est très ralentie par rapport aux témoins. On peut envisager, pour expliquer ces phénomènes, que pendant la vie embryonnaire, les œstrogènes stimuleraient directement les structures müllériennes, alors que pendant le développement post-natal prépubertaire, il

TABLEAU VIII. — MESURES EN μ DES DIFFÉRENTES PARTIES DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE DE SOURIS NOUVEAU-NÉES ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR 200 μ G D'ŒSTRADIOL. DIFFÉRENCES EN % ET PROBABILITÉS PAR RAPPORT AUX TÉMOINS DE MÊME ÂGE.

Doses d'œstradiol (μ g)	Nombre d'animaux	Diamètre du canal de Müller	Utérus		Longueur du vagin
			Longueur	Diamètre	
Témoins	12	245 $\pm$ 9	474 $\pm$ 25	297 $\pm$ 17	2 142 $\pm$ 114
200	10	309 $\pm$ 10 +26,1 % p < 0,001	493 $\pm$ 30 +4,0 % 0,2 < p < 0,3	399 $\pm$ 23 +34,3 % p < 0,001	1 231 $\pm$ 103 -51,8 % p < 0,001

modifiée; celle du vagin est réduite de 52 %. L'hypertrophie de la corne utérine de la souris nouveau-née femelle avait été observée par RAYNAUD (1942 b), mais avec des doses d'œstradiol beaucoup plus fortes.

Si l'on examine le développement des structures génitales femelles, entre la naissance et l'âge de 35 jours, chez les femelles témoins et traitées, on remarque qu'à l'exception du vagin, la croissance de ces structures est très inférieure chez les femelles traitées.

3° *Conclusions*. Les œstrogènes, injectés à la souris gravide, provoquent l'hypertrophie de certaines structures génitales chez les femelles nouveau-nées. Cette hypertrophie disparaît au cours de

y aurait une déficience des sécrétions ovariennes, qui serait responsable de l'inhibition du développement génital observée à 35 jours. Ainsi, les faibles doses d'œstradiol produiraient un ralentissement des fonctions hypophyso-ovariennes entre la naissance et la puberté (un phénomène analogue semble intervenir chez les mâles).

B. LES FONCTIONS OVARIENNES DE LA PUBERTÉ À L'ÂGE ADULTE

Nous essaierons d'apporter des précisions par l'étude du développement du tractus génital et du cycle œstrien au cours de cette période.

1° Développement du tractus génital
de la puberté à l'âge adulte.

Pour la dose de 200 µg, bien que les structures génitales femelles aient des dimensions inférieures à celles des témoins à l'âge adulte, la vitesse de croissance du tractus génital à partir de la puberté est plus importante chez les femelles traitées que chez les témoins. Les hormones ovariennes, responsables du développement sexuel post-pubertaire, sont donc sécrétées à un taux au moins égal à celui des témoins (tableau IX).

Pour la dose de 5 000 µg, il faut remarquer qu'il n'existe pas de différences très sensibles dans le développement post-pubertaire des structures génitales femelles traitées, entre les animaux dont les ovaires sont normaux et ceux qui sont dépourvus de corps jaunes. Les femelles dont les ovaires ont des corps jaunes fonctionnels présentent quelques différences au niveau de la corne utérine, notamment un myomètre moins épais et un endomètre moins atrophié. Les variations de l'épaisseur du myomètre et de l'endomètre, chez ces indi-

TABLEAU IX. — DÉVELOPPEMENT DES STRUCTURES GÉNITALES FEMELLES EXPRIMÉ PAR LA DIFFÉRENCE EN % (D %) ENTRE L'ÂGE DE 35 ET DE 120 JOURS CHEZ LES SOURIS FEMELLES, TÉMOINS ET ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR 200 µg D'ŒSTRADIOL.

		Doses d'œstradiol (µg)	Témoins			200		
			35 jours	120 jours	D (%)	35 jours	120 jours	D (%)
Ovaire.	Grand axe.		1 555	2 520	+62,0 %	1 394	2 356	+69,0 %
	Petit axe.		942	1 559	+65,5 %	806	1 643	+103,8 %
Corne utérine.	Longueur.		18	27	+50,0 %	13	18	+38,5 %
	Diamètre total.		1 194	1 885	+57,9 %	733	1 630	+122,4 %
	Épaisseur du myomètre.		163	324	+98,8 %	104	269	+158,6 %
	Épaisseur de l'endomètre.		191	329	+72,2 %	144	314	+118,0 %
Utérus.	Diamètre de la lumière.		533	580	+8,8 %	250	464	+85,6 %
	Longueur.		2 415	3 819	+58,1 %	624	2 963	+374,8 %
	Diamètre.		1 666	2 232	+34,0 %	1 278	2 771	+116,8 %
Vagin.	Longueur.		5 701	6 638	+16,4 %	5 490	5 909	+7,6 %

vidus, sont liées, probablement, aux conditions hormonales qui ne sont pas comparables à la puberté et à l'âge adulte. En effet, à 35 jours, nous avons vu que tous les ovaires contiennent de volumineux corps jaunes; les sécrétions ovariennes d'œstrogènes et de progestérone doivent alors être responsables de l'hypertrophie considérable du myomètre et de l'endomètre. A 70 jours, comme de nombreux ovaires sont dépourvus de corps jaunes, l'atrophie de l'endomètre pourrait être secondaire à la déficience en progestérone et l'hypertrophie du

myomètre à une sécrétion accrue d'œstrogènes. Le développement post-pubertaire des différentes structures génitales femelles est fortement ralenti par rapport aux témoins, les dimensions de certaines parties (endomètre, vagin) à l'âge adulte étant même inférieures à celles de 35 jours (tableau X). La faible croissance des ovaires s'explique par le fait qu'à 35 jours, de volumineux corps jaunes hypertrophient l'ovaire et que ces corps jaunes régressent ensuite chez de nombreuses femelles. Ces faits sont en faveur de profondes perturbations des sécré-

TABLEAU X. — DÉVELOPPEMENT DES STRUCTURES GÉNITALES FEMELLES EXPRIMÉ PAR LA DIFFÉRENCE EN % (D %) ENTRE 35 ET 70 JOURS CHEZ LES SOURIS FEMELLES, TÉMOINS ET ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR 5 000 μ G D'ŒSTRADIOL.

	Doses d'œstradiol (μ g)	Témoins			5 000		
		35 jours	60-70 jours	D (%)	35 jours	60-70 jours	D (%)
Ovaire.	Grand axe.	1 555	2 320	+49,2 %	1 908	2 065	+8,2 %
	Petit axe.	942	1 356	+43,9 %	1 250	1 334	+6,7 %
	Longueur.	18	22	+22,2 %	13	15	+15,4 %
Corne utérine.	Diamètre total.	1 194	1 465	+22,7 %	1 231	1 355	+10,0 %
	Epaisseur du myomètre.	163	250	+53,4 %	275	361	+34,4 %
	Epaisseur de l'endomètre.	191	299	+56,5 %	250	156	-37,6 %
	Diamètre de la lumière.	533	366	-31,3 %	250	321	+28,4 %
Utérus.	Longueur.	2 415	3 850	+59,4 %	2 495	2 542	+1,9 %
	Diamètre.	1 666	2 271	+36,3 %	1 561	2 247	+43,9 %
Vagin.	Longueur.	5 701	5 890	+3,3 %	5 781	5 110	-11,6 %

tions ovariennes et hypophysaires au cours du développement sexuel post-natal chez les souris issues de mères traitées par les œstrogènes.

2° Le cycle œstrien de la puberté à l'âge adulte.

a) *Techniques.* Le cycle œstrien est suivi chaque jour par des frottis vaginaux dans deux lots : un lot de 20 femelles traitées (200 µg) et de 10 témoins de même âge, dont le cycle est étudié entre 90 jours et 120 jours; un lot de 22 femelles traitées (5 000 µg) et de 10 témoins correspondants, dont le cycle est étudié entre 35 et 70 jours.

b) *Résultats.* Chez les femelles issues de mères traitées par l'œstradiol, il existe de fréquentes perturbations du cycle qui vont de l'absence complète de cycle à de simples modifications dans la durée relative des différentes phases.

Toutefois, on trouve le plus fréquemment les trois cas suivants (tableau XI) : cycle normal, absence de cycle totale ou subtotale, modifications de la durée de certaines phases et, plus particulièrement, allongement des périodes à acidophilie dominante. Chez les témoins, un

seul cas d'absence totale de cycle a été noté : l'animal était en diœstrus permanent. Chez les femelles traitées (15 % avec la dose de 200 µg, 9 % avec la dose de 5 000 µg), le cycle est perturbé par une prolongation considérable des phases pendant lesquelles l'acidophilie est dominante sur les frottis (prœstrus, œstrus, métaœstrus). Cette prolongation se fait au détriment du diœstrus, dont les périodes très brèves n'excèdent guère 24 heures. Chez certains individus, les périodes acidophiles peuvent se prolonger pendant 15 jours sans être interrompues par un diœstrus.

Chez d'autres individus, ce phénomène est encore plus net et aboutit à l'absence plus ou moins totale de cycle œstrien, ce qui se traduit sur les frottis vaginaux par la présence d'une acidophilie constante. Lorsque l'absence de cycle est totale, il n'y a jamais de diœstrus, le frottis comprend uniquement des cellules acidophiles anucléées, avec apparition sporadique de cellules basophiles nucléées dont le taux reste toujours très inférieur à celui des acidophiles. Chez ces individus s'établit un véritable état d'œstrus permanent. Parfois, l'absence de cycle est seulement subtotale, car apparaît de temps à autre une phase de

TABLEAU XI. — MODIFICATIONS DU CYCLE ŒSTRIEN EXPRIMÉES EN %
CHEZ LES SOURIS ADULTES, ISSUES DE MÈRES TRAITÉES PAR L'ŒSTRADIOL

Doses d'œstradiol (µg)	Nombre d'animaux	Cycle normal	Cycle perturbé	Absence de cycle œstrien	
				Subtotale	Totale
Témoins.	20	95	0	0	5
200	20	55	15	20	10
5 000	22	36,4	9	18,2	36,4

diœstrus (sur 30 jours de frottis, jamais plus de 3 jours de diœstrus).

Ces perturbations sont étroitement liées aux modifications histologiques qui apparaissent dans les ovaires de ces animaux. Lorsque le cycle est seulement perturbé, les corps jaunes sont toujours présents; mais dans 50 % des cas, avec la dose de 5 000 μ g, ils sont atrophiés et probablement non fonctionnels. Lorsque le cycle est supprimé, les corps jaunes sont absents dans 100 % des cas dans le lot 200 μ g et 87 % dans le lot 5 000 μ g. Les modifications du cycle œstrien paraissent ainsi étroitement liées à la présence ou à l'absence de corps jaunes fonctionnels dans les ovaires, l'absence totale de corps jaunes ayant généralement pour conséquence l'apparition d'un œstrus permanent.

Si l'étude du cycle œstrien des femelles issues de mères traitées révèle l'existence d'un dysfonctionnement ovarien, l'examen histologique des ovaires et les frottis vaginaux ne sont pas suffisants pour préciser si les troubles constatés sont dus à des altérations des fonctions ovariennes seules, ou si ces dernières sont secondaires à des lésions hypothalamo-hypophysaires.

3° *Echange d'ovaires entre les souris traitées et les souris témoins* (Planche 6).

L'absence de corps jaunes dans de nombreux ovaires et les perturbations du cycle œstrien qui en résultent pourraient être dues à une inhibition des stimulations hypothalamo-hypophysaires, ou bien à une impossibilité pour l'ovaire de répondre à cette stimulation.

a) *Techniques.* Dans le but de vérifier ces hypothèses, nous avons réalisé des

expériences de greffes de la manière suivante : les animaux utilisés sont des souris témoins et des souris en œstrus permanent issues de mères traitées par 5 000 μ g d'œstradiol, dont le cycle œstrien a été préalablement suivi pendant un mois. Entre 60 et 70 jours, on procède à la castration et à l'échange des ovaires : une femelle témoin et une femelle en œstrus permanent sont anesthésiées en même temps; un ovaire de chaque souris est fixé pour le contrôle histologique; le second ovaire est enlevé et greffé sur la corne utérine de l'autre animal. Ainsi, l'ovaire de la femelle traitée est greffé sur la femelle témoin et celui de la femelle témoin sur la femelle traitée. Après cette opération, le cycle œstrien des porte-greffes est suivi quotidiennement pendant 3 semaines par l'étude des frottis vaginaux. Cette expérimentation a porté sur 5 souris traitées et sur 5 souris témoins.

b) *Résultats.* Les femelles traitées, castrées et porteuses d'un ovaire de souris témoin, restent en œstrus permanent, alors que les femelles témoins, castrées et porteuses d'un ovaire de souris traitée, ont un cycle œstrien tout à fait normal. En fin d'expérimentation, les animaux sont sacrifiés et les ovaires font l'objet d'un examen histologique qui montre que l'ovaire des femelles traitées, greffé sur les femelles témoins, contient des corps jaunes d'apparence normale, alors que l'ovaire homologue fixé au moment de la castration en est complètement dépourvu. Inversement, dans l'ovaire des femelles témoins, greffé sur les femelles traitées, on ne retrouve aucun corps jaune, mais des follicules volumineux au stade préovulatoire, l'ovaire homologue, fixé au moment de la castration, possédant de nombreux corps jaunes (Planche 6).

c) *Conclusions.* Il apparaît, par cette expérimentation des échanges d'ovaires, que l'ovaire des femelles en œstrus permanent est capable de former des corps jaunes sur des femelles témoins dont la stimulation hypothalamo-hypophysaire est normale, donc de répondre à l'action des gonadostimulines et de la prolactine. Par ailleurs, on peut alors admettre que si les ovaires des femelles en œstrus permanent ne peuvent pas être le siège d'une lutéinisation, c'est que le complexe hypothalamo-hypophysaire est dérégulé ; ceci est vérifié par le fait que le système hypothalamo-hypophysaire des souris en œstrus permanent est incapable de maintenir les corps jaunes dans un ovaire provenant d'une femelle témoin normale.

Ainsi, ces résultats, qui cependant mériteraient d'être vérifiés sur un plus grand nombre d'animaux, indiquent que les troubles du cycle œstrien, constatés chez les descendants femelles, sont secondaires à un dérèglement du fonctionnement hypothalamo-hypophysaire, et non à des lésions directes de l'ovaire après traitement de la mère gravide par les œstrogènes. Comme dans l'ovaire des femelles traitées en œstrus permanent et dans celui des femelles témoins greffé sur des femelles traitées l'ovogenèse paraît bloquée au stade préovulatoire, il est possible de penser que la déficience hypothalamo-hypophysaire intéresse principalement L.H.

VI. — ESSAI D'INTERPRÉTATION DES MALFORMATIONS DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE ET DES TROUBLES OVARIENS DÉTERMINÉS PAR LES ŒSTROGÈNES

1° TROUBLES DES FONCTIONS HYPOPHYSO-OVARIENNES

Les œstrogènes injectés à la mère ont pu agir à trois niveaux différents : sur les effecteurs sexuels, sur l'ovaire ou sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les expériences de GREENE et coll. (1939) et de RAYNAUD (1942 b, 1956, 1959 et 1962) sont une preuve de l'action directe des œstrogènes sur les effecteurs sexuels femelles embryonnaires. Cependant, il semble plus logique d'admettre que l'inhibition du développement post-natal des structures génitales femelles et l'apparition d'un œstrus permanent soient consécutives à des modifications du système hypophyso-ovarien. Si l'inhibition du développement du tractus femelle peut être rattachée à un ralentissement des

sécrétions ovariennes, la lutéinisation précoce et transitoire de l'ovaire, constatée à la puberté, puis la disparition à l'âge adulte de cette lutéinisation et l'instauration d'un œstrus permanent, semblent traduire l'existence de troubles des fonctions hypophysaires. Les expériences des échanges d'ovaires montrent que l'œstrus permanent ne régresse pas après castration et greffe d'un ovaire témoin, et que l'ovaire témoin, porteur de corps jaunes, transplanté sur une femelle à cycle perturbé, ne contient plus que des follicules trois semaines plus tard ; c'est donc que la sécrétion hypophysaire n'est pas apte, chez la femelle issue de mère traitée par l'œstradiol, à produire et à maintenir des corps jaunes. Par contre, l'ovaire de femelle traitée, dépourvu de corps jaunes, se lutéinise lorsqu'il est greffé sur une femelle

témoin; il est donc capable de répondre à une stimulation hypophysaire normale. Les ovaires témoins, greffés sur des femelles traitées, étant bloqués au stade préovulatoire, il semble que les œstrogènes, au cours de la vie embryonnaire, aient lésé le complexe hypothalamo-hypophysaire, aboutissant à une inhibition de la sécrétion de L.H.

A la suite de lésions hypothalamiques, BARRACLOUGH et GORSKI (1961) et DESCLIN et coll. (1961) pensent qu'il existe, dans l'hypothalamus, deux régions distinctes responsables, l'une de la décharge cyclique de L.H., l'autre de la sécrétion continue de L.H. Les hormones sexuelles, androgènes (BRADBURY, 1941; BARRACLOUGH, 1961; TAKEWAKI, 1962; MAYER et coll., 1965) et œstrogènes (TAGASUGI et coll., 1962; TAKEWAKI, 1964; MAYER et coll., 1965), injectées au cours des premiers jours de la vie post-natale, entraînent la stérilisation et l'apparition de l'œstrus permanent chez les femelles adultes. Ces hormones agiraient sur l'hypothalamus en inhibant le centre responsable de la sécrétion cyclique de L.H.

A la lumière des travaux précédents, il semble que l'on puisse admettre dans nos expériences un processus analogue : les œstrogènes inhiberaient le centre hypothalamique responsable de la sécrétion cyclique de L.H., ce qui entraînerait l'absence de lutéinisation et l'apparition d'un œstrus permanent. Les centres hypothalamiques responsables des sécrétions gonadotropes de l'hypophyse seraient dès la période embryonnaire, entre le 14^e jour de la gestation et la naissance chez la souris, sensibles aux influences hormonales : œstrogènes (comme nous l'avons montré) et androgènes comme l'avaient rapporté TURNER (1939) et RAYNAUD (1942 b).

2° INHIBITION DU DÉVELOPPEMENT DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE

Avec les doses comprises entre 100 et 1 000 µg, il existe à la puberté une atrophie du tractus génital femelle. Cette atrophie n'existe pas à la naissance (il y a au contraire hypertrophie de certaines structures), mais persiste à l'âge adulte, bien qu'à un degré moindre. Cette inhibition, qui apparaît entre la naissance et la puberté, pourrait être sous la dépendance d'un ralentissement des sécrétions ovariennes. Avec 5 000 µg, les modifications du tractus génital, bien qu'apparemment différentes, relèvent probablement de mécanismes analogues. Le fait qu'à 35 jours le tractus femelle soit normalement développé, pourrait être dû à la lutéinisation prématurée qui intervient à cet âge pour cette dose. Cette lutéinisation disparaissant ensuite, à l'âge adulte, l'inhibition du tractus génital devient alors manifeste, que les ovaires soient pourvus ou non de corps jaunes. Cet hypodéveloppement du tractus femelle semble en contradiction avec l'état d'œstrus permanent qui apparaît chez de nombreux individus. Toutefois, la kératinisation constante étant due à l'absence de progestérone, une sécrétion œstrogénique continue et suffisante pour maintenir un état œstral n'est peut-être pas capable d'assurer le développement maximal du tractus génital.

3° MALFORMATIONS DU TRACTUS GÉNITAL FEMELLE

1° *Retard de l'ouverture de l'orifice vaginal.* La testostérone, injectée à la ratte le jour de la naissance, inhibe l'ouverture du vagin, et l'œstradiol provoque une accélération de ce processus, qui

conduit à la formation prématurée d'un orifice vaginal externe (TRAMEZZANI et coll., 1963). Dans nos expériences, le retard de l'ouverture du vagin, constaté à la puberté chez certains individus, est peut-être dû à une absence ou à une insuffisance de la sécrétion œstrogénique (à rapprocher de l'inhibition du développement du tractus génital). Dans tous les cas, le vagin s'ouvre ultérieurement après la puberté, probablement lorsque la sécrétion des œstrogènes augmente.

2° *Absence de corps utérin*. RAYNAUD, (1942*b*) a montré que de très fortes doses d'androgènes injectées à la souris gravide provoquent une inhibition de la fusion des canaux de Müller des femelles. Pour RAYNAUD, cet effet serait dû à une stimulation par les androgènes du tissu conjonctif qui sépare normalement, avant la fusion, les parois internes des deux canaux de Müller. Dans le cas des œstrogènes, on peut penser que le mécanisme relève soit d'une action non spécifique, par exemple d'une libération d'androgènes, ou au contraire d'une action spécifique. On sait en effet que les œstrogènes sont capables d'agir sur les tissus mésenchymateux et fibromusculaires; ils produiraient ainsi un hyperdéveloppement de ces tissus dans les canaux de Müller embryonnaires, ce qui rendrait impossible la fusion ultérieure de leur lumière.

3° *Vagin bifide*. Chez la femelle nouveau-née, issue de mère traitée par l'œstradiol, la longueur du vagin est fortement réduite par rapport aux témoins; ce phénomène pourrait être dû à ce que les extrémités inférieures, non fusionnées, des canaux de Müller, sont très développées, à moins qu'il soit en rapport avec un hyperdéveloppement des cordons sinusaires qui, on le sait (JUIL-LARD et DELOST, 1965), peut apparaître

chez l'embryon après traitement par les œstrogènes. Ainsi, les deux canaux vaginaux distincts observés chez certaines souris adultes pourraient représenter soit les extrémités inférieures des canaux de Müller, soit les cordons sinusaires.

4° *Fistule urétro-vaginale*. Chez la souris normale, le cloisonnement du sinus uro-génital en un cordon vaginal dorsal et un urètre ventral n'est pas terminé à la naissance. L'existence d'une fistule urétro-vaginale chez la femelle adulte traitée représente donc simplement le maintien de la partie inférieure du sinus uro-génital dans un état embryonnaire. Cette action de l'œstradiol a pu s'exercer soit directement au niveau des ébauches, soit indirectement en inhibant le mécanisme responsable du cloisonnement du sinus. Les effets de l'œstradiol ne peuvent pas être rapprochés de ceux des androgènes, car ceux-ci produisent une véritable masculinisation du sinus uro-génital des femelles, alors que nous observons, avec les œstrogènes, un simple arrêt du cloisonnement du sinus dans sa partie caudale.

5° *Malformations des organes génitaux externes*. Chez la souris nouveau-née normale, il existe un orifice uro-génital unique; ce n'est qu'au cours de la vie post-natale que l'urètre débouche à l'apex du clitoris. La présence, chez les femelles adultes traitées, d'un orifice urinaire situé à la base du clitoris peut être interprétée comme un arrêt du processus qui conduit à la soudure des deux lèvres du sillon urétral et à la formation de l'urètre clitoridien. Il est difficile de savoir si les œstrogènes ont agi directement au niveau des tissus du sinus uro-génital, ou indirectement en inhibant par exemple une sécrétion hormonale responsable du mécanisme.

4° PERSISTANCE DE STRUCTURES GÉNITALES MÂLES

Les mécanismes par lesquels les œstrogènes peuvent maintenir ces ébauches entrent peut-être dans le cadre d'une activité « pseudo-androgénique » des hormones femelles que nous envisagerons plus loin. Nous insisterons plus spécialement sur la structure et la position de ces organes.

1° *Canaux de Wolff*. L'étude histologique montre que les canaux gardent une structure de type embryonnaire, très peu différenciée; l'épithélium cubique ne décrit pas de villosités, les cellules sont dépourvues de cils, la musculature est absente. Il n'y a donc pas eu chez ces femelles une sécrétion d'androgènes suffisante pour stimuler les canaux de Wolff. Cependant, les canaux de Wolff, qui normalement régressent, chez la souris femelle témoin, entre la naissance et la puberté, persistent au contraire chez les femelles traitées.

La position très caudale de ces rudiments wolffiens, par rapport à celle qu'ils occupent à la naissance, est elle aussi intéressante. L'œstradiol provoque un raccourcissement du vagin au cours de la vie embryonnaire. Ce phénomène et, peut-être, des déplacements des cordons sinusaires qui relient normalement les canaux de Wolff au sinus pourraient expliquer la position très basse des rudiments wolffiens. Ceci serait en accord avec l'existence de très longues extrémités caudales des canaux de Müller. Il y aurait, dans ce cas, un raccourcissement du sinus uro-génital qui entraînerait un déplacement caudal des extrémités inférieures des canaux de Wolff et un allongement des extrémités inférieures des canaux de Müller.

2° *Glandes de Cowper*. Nous ne pouvons actuellement fournir une explication convenable sur le maintien et le développement des glandes de Cowper chez les femelles adultes issues de mères traitées par l'œstradiol.

5° PROBLÈME DE LA SPÉCIFICITÉ D'ACTION DES ŒSTROGÈNES

On sait que les androgènes injectés au cours de la gestation chez la souris ont, chez les descendants femelles, une action spécifique sur les ébauches mâles (canaux de Wolff) et sur les ébauches bipotentielles (sinus uro-génital et tubercule génital); ils n'affectent qu'exceptionnellement les canaux de Müller. Les œstrogènes provoquent, chez les descendants mâles, le maintien des canaux de Müller, mais chez les descendants femelles ils ont des effets complexes et à priori aberrants (maintien de structures mâles) qui posent le problème de la spécificité hormonale de leur action. Certains de ces effets (persistance du tractus génital mâle chez la femelle, inhibition du cloisonnement du sinus uro-génital) ont été dénommés « effets à caractère paradoxal » par RAYNAUD (1942 *b*); cet auteur pense qu'ils sont dus à la libération d'hormones androgènes ou amphisexuelles, soit par les ovaires ou les surrénales fœtaux ou maternels, soit par transformation d'une partie des œstrogènes injectés en androgènes. (Prélevés chez la ratte adulte, préalablement rendue stérile par injection post-natale d'androgènes, les ovaires produisent, *in vitro*, une grande quantité d'androgènes, alors que l'ovaire témoin n'en sécrète pas : ROSNER et coll., 1965.)

Si, chez la souris, l'ovaire est capable de sécréter des androgènes, après trai-

tement par les œstrogènes, on comprendrait le maintien des canaux de Wolff chez la femelle adulte traitée, alors qu'ils régressent normalement chez le témoin.

Les œstrogènes pourraient donc avoir une action spécifique sur le tractus génital femelle (hypertrophie de la corne utérine, métaplasie des cellules vaginales) et une action androgénique non spécifique (maintien des structures géni-

tales mâles). Cependant, certains effets des œstrogènes, notamment le raccourcissement du sinus uro-génital et l'absence de formation d'un urètre débouchant à l'apex du clitoris, ne semblent pas liés, ni à une action spécifiquement œstrogénique, ni à une action androgène. Des études complémentaires doivent préciser le rôle des œstrogènes dans la morphogenèse du sinus uro-génital.

RÉSUMÉ

L'injection d'œstrogènes à la souris gravide détermine, chez les descendants femelles, étudiés à la puberté et à l'âge adulte, des perturbations profondes du développement sexuel post-natal, qui se traduisent essentiellement par :

— Une inhibition du développement post-natal du tractus génital femelle, qui persiste définitivement chez la femelle adulte.

— Des malformations caractéristiques des structures génitales femelles : absence de corps utérin, vagin bifide, fistule uréthro-vaginale, hypospadias, obtenues avec toutes les doses utilisées.

— La persistance chez de nombreuses femelles adultes de structures génitales

mâles bien développées, notamment des canaux de Wolff et des glandes de Cowper.

— Des troubles du fonctionnement ovarien : lutéinisation massive, précoce et transitoire à la puberté; apparition, après la puberté, d'un œstrus permanent et d'une absence de lutéinisation avec blocage des ovaires au stade préovulatoire; ces phénomènes sont particulièrement marqués avec les fortes doses d'œstradiol (5 000 µg).

Les troubles de l'ovaire sont probablement secondaires à des perturbations du complexe hypothalamo-hypophysaire, qui apparaissent au cours du développement post-natal et qui persistent définitivement à l'âge adulte.

SUMMARY

Genital malformations in adult mice resulting from prenatal œstrogenic action. — II. The female.

Œstrogens, injected into the pregnant mouse, produce in the female progeny, when examined at puberty and maturity, significant disorders in the sexual post-natal development. These are characterized by :

— An inhibition of the post-natal development of the female genital tract, persisting in the adult female.

— Typical malformations of the female genital structures : absence of the uterus,

bifid vagina, urethro-vaginal fistulae, hypospadias. These were seen at all dose levels.

— Many mature females showed well-developed male structures, particularly wolffian rudiments and Cowper's glands.

— Disorders in ovarian function : early and transitory extensive luteinisation, at puberty; persistent œstrous and absence of luteinisation with ovulatory failure, after puberty ; both phenomena being specially marked at high doses of oestradiol (5 000 µg).

Disorders of the ovary are probably secondary to disturbances in the hypothalamo-hypophysial system, remaining in the adult animal.

BIBLIOGRAPHIE

- BARRACLOUGH (C. A.), 1961. — Production of anovulatory sterile rats by single injections of testosterone propionate. *Endocrinology*, **68**, 62.
- BARRACLOUGH (C. A.) and GORSKI (R. A.), 1961. — Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat. *Endocrinology*, **68**, 61.
- BRADBURY (J. T.), 1941. — Permanent after-effects following masculinisation of the infantile female rats. *Endocrinology*, **28**, 101.
- BURNS (R. K.), 1939. — Sex differentiation during the early pouch stages of the opossum (*Didelphys virginiana*) and a comparison of the anatomical changes induced by male and female hormones. *J. Morphol.*, **65**, 497.
- COURRIER (R.), 1924. — Nouvelles recherches sur la folliculine. Contribution à l'étude du passage des hormones au travers du placenta. *C. R. Acad. Sci.*, **178**, 2192.
- 1930. — Recherches sur le mécanisme de la crise génitale du nouveau-né. *Proc. 2nd. Internat. Congr. for sex Research*. London, p. 352.
- COURRIER (R.) et GROS (G.), 1932. — Crise génitale expérimentale chez la chatte nouveau-née. *C. R. Soc. de Biol.*, **110**, 1021.
- DESCLIN (C.), FLAMENT-DURAND (J.) et GEPTS (W.), 1961. — A propos de l'activité gonadotrope de l'hypophyse chez des rats en œstrus permanent, résultant de lésions hypothalamiques. *Arch. Anat. micr. et Morphol. expér.*, **50**, 329.
- GREENE (R. R.), BURRILL (M. W.) and IVY (A. C.), 1939. — Experimental intersexuality: the paradoxical effects of œstrogens on the sexual development of the female rat. *Anat. Rec.*, **74**, 429.
- 1940. — Experimental intersexuality: the effects of œstrogens on the antenatal sexual development of the rat. *Am. J. Anat.*, **67**, 305.
- JEAN (CL.), 1966. — Malformations sexuelles de la souris femelle adulte par injection d'œstrogènes à la mère gravide. *C. R. Soc. de Biol.*, **160**, 976.
- 1967. — Perturbations post-natales de l'ovaire chez la souris issue de mères traitées par les œstrogènes pendant la gestation. *C. R. Soc. de Biol.*, **161**, 1549.
- 1968. — Malformations génitales induites chez la souris par une action œstrogène prénatale. I. Les malformations sexuelles congénitales chez la souris mâle à la puberté et à l'âge adulte. Etude du pseudo-hermaphrodisme mâle déterminé par les œstrogènes. *Arch. Anat. micr. et Morphol. expér.*, **57**, 121.
- JEAN (CL.) et DELOST (P.), 1964. — Action d'une faible dose d'œstradiol injectée à la souris au 14^e jour de la gestation sur le développement sexuel post-natal des descendants. *J. Physiol. (Paris)*, **56**, 378.
- 1965. — Œstrogènes et malformations sexuelles congénitales. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **5**, abst. 51.
- 1966. — Les anomalies de l'appareil génital des descendants femelles après injection d'œstrogènes à la mère gestante. *J. Physiol. (Paris)*, **58**, 238.
- JUILLARD (M. T.) et DELOST (P.), 1963. — Etude morphologique du développement post-natal du vagin et de l'utérus chez la souris. *C. R. Soc. de Biol.*, **157**, 2203.
- 1965. — Les effets de l'œstradiol injecté au cours de l'ontogenèse sur la différenciation du vagin et de l'utérus chez la souris. *C. R. Soc. de Biol.*, **159**, 1541.
- MAYER (G.), THÉVENOT-DULUC (A. J.) et BURIN (P.), 1965. — Stérilisation par administration post-natale d'hormones, expériences sur la ratte. *Pathol. Biol.*, **12**, 989.
- MOORE (C. R.), 1939. — Modifications of sexual development in the opossum by sex hormones. *Proc. Soc. exper. Biol. Med. (N. Y.)*, **40**, 544.
- RAYNAUD (A.), 1939. — Modifications apportées dans la structure histologique et la topographie de la région uro-génitale des souris nouveau-nées par l'injection d'œstradiol à la mère en gestation. *C. R. Soc. de Biol.*, **131**, 270.
- 1941. — Réactions du sinus uro-génital des embryons de souris aux hormones génitales injectées à la mère en gestation. *C. R. Acad. Sci.*, **213**, 187.
- 1942 a. — Recherches embryologiques et histologiques sur la différenciation sexuelle normale de la souris. *Bull. biol. France et Belgique*, suppl. 29.
- 1942 b. — Modification expérimentale de la différenciation sexuelle des embryons de souris par action des hormones androgènes et œstrogènes. Hermann et C^{ie}, édit., Paris.
- 1956. — Réaction précoce à l'hormone œstrogène des canaux de Müller du fœtus de souris. *C. R. Acad. Sci.*, **243**, 2144.

- 1959. — Quelques effets des hormones œstrogènes chez le fœtus de souris. *Arch. Anat. micr. et Morphol. expér.*, **48 bis**, 245.
- 1962. — The histogenesis of urogenital and mammary tissues sensitive to œstrogens. *The ovary*, t. II, p. 179. Zuckerman, édit., Academic Press.
- ROSNER (J.), POUMEAU-DELILLE (G.), TRAMEZZANI (J. H.) et CARDINALI (D.), 1965. — Production *in vitro* d'androgènes par l'ovaire de la ratte stérile. *C. R. Acad. Sci.*, **261**, 1113.
- TAGASUGI (N.), BERN (H. A.) and DE OME (K. B.), 1962. — Nature of the vaginal cornification in persistent estrous mice. *Science*, **138**, 438.
- TAKEWAKI (K.), 1962. — Some aspects of hormonal mechanism involved in persistent estrus in the rat. *Experientia*, **18**, 1.
- 1964. — Persistent changes in uterus and vagina in rats given injections of estrogen for the first thirty post-natal days. *Proc. Japan. Acad.*, **40**, 42.
- TRAMEZZANI (J. H.), VOLOSCHIN (L. H.) and NALLARD (R.), 1963. — Effect of a single dose testosterone propionate on vaginal opening in the rat. *Acta Anat.*, **52**, 244.
- TURNER (C. D.), 1940. — The influence of testosterone propionate upon sexual differentiation in genetic female: post-natal androgen alone and combination with pre-natal treatments. *J. exper., Zool.*, **83**, 1.
-

**ARCHIVES
D'ANATOMIE MICROSCOPIQUE
ET DE
MORPHOLOGIE EXPÉRIMENTALE**

COMITÉ DE RÉDACTION :

M. AVEL (BORDEAUX), J. BENOÎT (PARIS),
R. COURRIER (PARIS),
R. COUTEAUX (PARIS),
E. FAURÉ-FREMIET (PARIS),
A. LACASSAGNE (PARIS),
J. TURCHINI (MONTPELLIER),
Et. WOLFF (PARIS).

SECRÉTAIRE DE RÉDACTION :

A. JOST (PARIS).

CONDITIONS DE PUBLICATION

Les Archives d'Anatomie microscopique paraissent quatre fois par an, par fascicule de 80 à 96 pages avec de nombreuses figures et planches hors texte.

ABONNEMENT ANNUEL (1969)

France et Zone franc F 100

ÉTRANGER :

Belgique et Luxembourg Fr. B. 1.224

Italie Lires 15.190

Autres pays F 120

également payables dans les autres monnaies, au cours
des règlements commerciaux du jour du paiement

Les règlements venant de l'étranger peuvent être faits par
l'une des voies suivantes :

- a) Chèque sur Paris d'une banque officielle.
- b) Virement par banque sur compte étranger.
- c) Mandat international.

MASSON & Cie, ÉDITEURS, 120, Bd St-Germain, PARIS (6^e)

PRINTED IN FRANCE